

**STEUERUNG DER FREISETZUNG VON
ARZNEISTOFFEN AUS
UMHÖLLUNGSPRÄPARATEN**

Gisela Bernadette Sgoll

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0044

THE HISTORY OF THE
CITY OF LONDON

By
John Stow
The first part of the
second edition of the
second volume of the
second edition of the
second volume of the

THE HISTORY OF THE
CITY OF LONDON

STEUERUNG DER FREISETZUNG VON ARZNEISTOFFEN
AUS UMHÜLLUNGSPRÄPARATEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Gisela Bernadette Sgoll
aus Berlin

München 1978

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Elsa Ullmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 17.2.1978



Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Frau Professor Dr. Elsa Ullmann in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin,

Frau Professor Dr. Elsa U l l m a n n ,

danke ich herzlich für die vielfältige Förderung meiner Studien sowie für die großzügig gewährte Unterstützung meiner Untersuchungen.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich

Herrn Professor Dr. Bernhard C. L i p p o l d

der mit überaus wertvollen Anregungen und Diskussionsbeiträgen sowie durch seine ständige Hilfsbereitschaft den Fortgang meiner Arbeit intensiv gefördert hat.

Mein Dank gilt ferner Frau Dr. Bärbel L i p p o l d, für ihr großes Interesse an meinen Untersuchungen und ihre sachkundigen Ratschläge.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A- EINFÜHRUNG	1
B- ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN.....	5
I. Physikalisch-chemisches Verhalten von Carbutamid und Chloramphenicol	5
1. Sättigungslöslichkeit.....	7
1.1 Experimentelle Bestimmungen	7
1.2 Ermittlung der pK_s -Werte und des Löslichkeits/pH-Profiles von Carbutamid.....	7
1.3 Einfluß von hydrophilen Hilfsstoffen.....	11
2. Lösungsgeschwindigkeit.....	13
3. Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung.....	20
II. Diffusionsgeschwindigkeit von Carbutamid und Chloramphenicol durch verschiedenartige Membranen.....	21
1. Nicht poröse Membranen.....	23
1.1 quartäre Polymethacrylate.....	23
1.2 Lipide.....	26
2. Poröse Membranen	32
2.1 Einfluß von Zuschlägen.....	32
2.1.1 Chloramphenicoldiffusion	33
2.1.2 Carbutamiddiffusion.....	35
2.2 Filtermaterialien	43
3. Beziehungen zwischen Art der Membran und Diffusionsgeschwindigkeit.....	45
3.1 Auswirkung von Polyäthylenglykol.....	45
3.2 Membrantypen.....	52
III. Freisetzungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Depotarzneiformen	55
1. Einbettungspräparate.....	55
1.1 Korngröße.....	59
1.2 Wasserstoffionenkonzentration der Freigabeflüssigkeit.....	59

	Seite
2. Umhüllungspräparate.....	64
2.1 Zuschlagfreie Überzüge	65
2.1.1 Schichtdicke.....	66
2.1.2 Wasserstoffionenkonzentration der Freigabeflüssigkeit	69
2.2 Überzüge mit Zuschlägen.....	71
2.2.1 Verschiedenartige Weichmacher.....	72
2.2.2 Polyäthylenglykole	76
2.2.3 Kombination von Zuschlägen	81
IV. Gesichtspunkte für die Entwicklung von Depot- arzneiformen mit konstanter Arzneistofflibe- ration	86
C- EXPERIMENTELLER TEIL	89
I. Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigen- schaften der Arzneistoffe	89
1. Lösungsverhalten	89
1.1 Sättigungslöslichkeiten	89
1.2 Auflösungsgeschwindigkeiten unter sink- Bedingungen	91
2. Freie Diffusion in wäßriger Lösung.....	93
3. Spezifische Oberflächen	93
4. Membran/Wasser-Verteilungskoeffizienten.....	94
II. Ermittlung des Diffusionsverhaltens von Arz- neistoffen durch verschiedenartige Membranen	95
1. Herstellung der Membranen	95
1.1 Polymethacrylat	95
1.1.1 ohne Zuschlag	95
1.1.2 mit Polyäthylenglykole	96
1.2 Äthylcellulose	96
2. Bestimmung der Diffusionsgeschwindigkeits- konstanten	98
2.1 Plastmembranen	98
2.2 Lipoidmembranen	100
2.2.1 Versuchsbedingungen	100

	Seite
2.2.2 Weitere Untersuchungen zum Diffu- sionsverhalten von Carbutamid	101
3. Physikalische Untersuchungsmethoden	103
3.1 Untersuchungen mit dem Rasterelek- tronenmikroskop.....	103
3.2 Röntgenbeugungsuntersuchungen	103
4. Bestimmung der Wasseraufnahme der Mem- branen	104
III. Ermittlung des Freisetungsverhaltens von Arzneistoffen	106
1. Umhüllungspräparate	106
1.1 Herstellung	106
1.2 Bestimmung der Arzneistoffliberation	107
1.3 Berechnung der Schicktdicke der Über- züge.....	107
1.4 Bestimmung des Anteils an Zuschlägen	109
2. Einbettungspräparate	110
2.1 Herstellung.....	110
2.2 Bestimmung der spezifischen Ober- flächen der Granulate	110
2.3 Bestimmung der Arzneistoffliberation	114
2.3.1 Im SARTORIUS-Lösemodell.....	114
2.3.2 Im Freisetzungsgefäß.....	114
D- ANHANG.....	116
E- ZUSAMMENFASSUNG.....	120
F- LITERATURVERZEICHNIS.....	122

A- EINFÜHRUNG

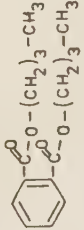
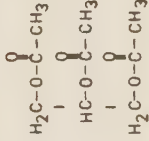
Steuerung und Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung über einen gewünschten Zeitraum gilt heute als vordringliche Aufgabe bei der Entwicklung von Arzneiformen. So ist man bestrebt z.B. durch „therapeutische Systeme“ Arzneistoffe mit vorausbestimmter konstanter Rate kontinuierlich an das Zielorgan heranzubringen. Dadurch lassen sich Effektivität, Spezifität und Sicherheit der Medikamente entscheidend verbessern (40). Solche Depotarzneiformen mit einer idealen Arzneistoffliberation im Sinne einer nullten Ordnung sind vor allem für perorale Darreichungsformen technologisch schwer erreichbar. Für ihre Verwirklichung werden in letzter Zeit vor allem Barrierefunktionen makromolekularer Hilfsstoffe ausgenutzt. Dabei lassen sich nach Einbettung (15, 22,34,50,51,64,73,138) oder Umhüllung (13,20,83,85,117, 127,129) des Arzneistoffes, ggf. von Zubereitungen, dessen Lösungs- bzw. Diffusionsgeschwindigkeit steuern. Für die Kinetik der Arzneistoffliberation aus entsprechenden Arzneiformen (z.B. überzogene Presslinge, Mikrokapseln) sind die Techniken der Einbettung bzw. Umhüllung von Wirkstoffpartikeln, Granulaten, Presslingen sowie die Art der Hilfsstoffbarrieren von entscheidender Bedeutung (36,90,91,120, 122). Wenn auch eine Reihe von Arbeiten sich mit der Entwicklung solcher Arzneiformen auseinandergesetzt hat und eine Vielzahl von Hilfsstoffen für die Steuerung der Arzneistoffliberation zu Verfügung stehen (5,19,35,53,65,84,114, 121,129,116,131,133), so lassen sich doch aus den bisher vorliegenden Ergebnissen kaum Gesetzmäßigkeiten über Art und Zusammensetzung der Barriermaterialien und deren Wechselwirkungen mit Arzneistoffen ableiten. Empirische Untersuchungen weisen darauf hin, daß vor allem durch Umhüllungstechniken mit Filmbildnern Effekte zu erzielen sind

die eine Arzneistoffliberation nach nullter Ordnung, d.h. eine konstante Freisetzung des Wirkstoffes aus peroralen Arzneiformen über den Zeitraum der Magen-Darmpassage (etwa 6 bis 8 Stunden) gewährleisten (7,26,60,62,64,65,84,113,127). Die Erarbeitung von Gesetzmäßigkeiten erfordert sowohl Untersuchungen über das Löslichkeits- und Diffusionsverhalten von Arzneistoffen als auch über die Funktion der Hilfstoffbarrieren.

An zwei Modellen, dem amphoteren Carbutamid und dem nicht-ionischen Chloramphenicol, wird gezeigt, daß das Lösungsverhalten dieser Arzneistoffe von entscheidender Bedeutung ist und daß die für ihre Membrandiffusion aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten auf die Kinetik der Arzneistoffliberation aus den Umhüllungspräparaten (Mikrokapseln) übertragbar sind. Aus der Fülle der Membran- und Umhüllungsmaterialien werden vor allem polare Polymethacrylatlacke herangezogen (4,5,7,60-64,73,108). Die Zuschläge können wasserlöslich sein wie z.B. NaCl oder Polyäthylenglykole; sie können aus lipophilen Weichmachern vom Typ Triacetin und Dibutylphthalat bestehen, ebenso werden Pigmente wie TiO_2 herangezogen. Die Art und Struktur der Membranmaterialien sowie der Zuschläge sind in Tab. 1 aufgeführt.

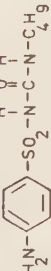
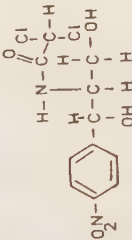
Tab. 1: Kennzeichnung von Membramaterialien und Beschreibungen

Chemische Bezeichnung (verwend. Abkürzung)	Handelsname [®] Hersteller	S t r u k t u r	Mol.-Gew.
M E M B R A N - b z w . H Ü L L M A T E R I A L I E N			
Quartäres Polymeth- acrylat (EUD RS)	Eudragit RS PM Röhm Pharma Darmstadt	$ \begin{array}{c} R_3 \\ \\ -C-CH_2-C-CH_2- \\ \quad \quad \\ C=O \quad OR_1 \quad OR_2 \end{array} \begin{array}{l} CH_3 \\ \\ -C-CH_2- \\ \\ C=O \end{array} \begin{array}{l} R_1 = -CH_3, -C_2H_5 \\ R_2 = -[CH_2]_2 \\ (5\%) CH_3-N^+-CH_3 X^- \\ \\ CH_3 \\ R_3 = -H, -CH_3 \end{array} $	$1-2 \cdot 10^5$
Äthylcellulose (ÄTH. CELL)	Ethocel Herkules Hamburg		$4-8 \cdot 10^4$
Cellulosenitrat	Membranfilter Sartorius-Mem- branfilter Göttingen		—

Z U S C H L Ä G E				
Dibutylphthalat (DBP)	Unimoll DB Bayer AG Leverkusen		278	
Polyäthylenglykol 1500 (PÄG 1500)	Carbowax 1540 Farbwerke-Hoechst Frankfurt/Hoechst	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	1500 (mittleres Mol. Gew.)	
Glycerintriacetat (Triacetin)	Triacetin Bayer AG Leverkusen		218,2	
Natrium chlorid (NaCl)	Merck Darmstadt	—	58,4	
Titan(IV)oxid (TiO ₂)	Degussa Frankfurt	—	79,9	

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Physikalisch-chemisches Verhalten der Arzneistoffe

Bezeichnung (Freiname)	S t r u k t u r	Mol. Gew.	Spez. Oberflä- che (cm ² /g)	Sättigungskonzentration $[10^3 \cdot c_s \text{ (Mol/l)}]$ pH		
				1,3	4,0	6,7* 7,25**
CARBUTAMID Siebfraction < 0,08 mm		271,3	3128	8,79	2,23	19,85 64,4
CHLORAMPHE- NICOL Siebfraction 0,08 - 0,1 mm		323,1	1389	20,47 ***		

*) 6,7 = gemessener Mittelwert für die Wasserstoffionenkonzentration nach Einsatz von Phosphatpuffer pH 7,45 als Lösungsmittel

**) Die auf pH 6,7 abgesunkene Pufferlösung wird mit 0,1 N NaOH auf pH 7,25 eingestellt

***) Mittelwert

Für die Untersuchungen werden zwei verschiedenartige Arzneistofftypen ausgewählt, die sich im Molekulargewicht nicht wesentlich unterscheiden. Die stark differierenden spezifischen Oberflächen der beiden Arzneistoffe erklären sich aus den unterschiedlichen Korngrößen (Carbutamid: Siebfraction < 0,08 mm; Chloramphenicol: Siebfraction bis 0,1 mm). Von großer Bedeutung für Lösungsgeschwindigkeit, Diffusions- und Freisetungsverhalten von Arzneistoffen ist deren Sättigungslöslichkeit (c_s). Diese unterscheidet sich bei den gewählten Modellen. Sie ist im Falle des Chloramphenicols von der Wasserstoffionenkonzentration unabhängig; bei Carbutamid entspricht sie dem Ionisationsgrad des amphoteren Wirkstoffes.

Für die Ermittlung der Lösungsgeschwindigkeiten sind zu berücksichtigen*:

1. arzneistoffspezifische Faktoren - neben der Sättigungslöslichkeit der Diffusionskoeffizient in Wasser (D_w);
2. versuchsbedingte Faktoren - die Oberfläche (F), die Dicke der adhärierenden Schicht (d) und das Volumen (V).

*) Nach dem NOYES-WHITNEY-Gesetz gilt für die Diffusion durch wäßrige adhärierende Schichten:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D_w \cdot F}{d \cdot V} (c_s - c) \quad \text{bzw.} \quad \frac{dm}{dt} = \frac{D_w \cdot F}{d \cdot V} (m_s - m)$$

wobei m die gelöste Menge, m_s/V die Sättigungslöslichkeit in mg/10³ml, dm/dt die Auflösungsgeschwindigkeit (v_L) bezogen auf die gelöste Menge in mg ist.

Nach NERNST-BRUNNER kann D_w/d zu der Auflösungsgeschwindigkeitskonstante (k_{Lg}) zusammengezogen werden. Ist m viel kleiner als m_s (Sink-Bedingungen), so kann m in der Gleichung vernachlässigt werden:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_{Lg} \cdot F \cdot m_s}{V} = k_{Lg} \cdot F \cdot c_s$$

$$k_{Lg} = \frac{v_L \cdot V}{F} = \frac{[\text{WEG}]}{[\text{cm}^2]} = \left[\frac{\text{cm}}{\text{min}} \right]$$

1. Sättigungslöslichkeit

1.1 Experimentelle Bestimmungen

Anders als im Falle des nichtionischen Chloramphenicols ist beim amphoteren Carbutamid zur Charakterisierung des Lösungsverhaltens die Kenntnis der Sättigungslöslichkeit in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration erforderlich. Aus den experimentell ermittelten Werten (für pH 0,1 bis pH 9,0) ergibt sich ein glockenförmiges Profil mit einem Minimum am isoelektrischen Punkt um pH 3,8 (Abb. 1). Die Sättigungslöslichkeiten des dissoziierten Carbutamids im stark sauren (pH 0,1) sowie im alkalischen Bereich (pH 9,0), erhöhen sich um etwa das 50fache (Tab. 3).

Die Sättigungslöslichkeit von Chloramphenicol ist dagegen erwartungsgemäß pH-unabhängig. Sie übertrifft die des undissoziierten Carbutamids ($c_{S_0} = 2,3 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/l}$) um etwa das 10fache und entspricht etwa der des Carbutamid bei pH 0,8 bzw. 6,7 ($c_S = 20,47 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/l}$).

1.2 Ermittlung der pK_S -Werte und des Löslichkeits/pH-Profil von Carbutamid

Für die Ermittlung eines lückenlosen Löslichkeits/pH-Profiles können Berechnungen herangezogen werden. Diese erfordern neben der Sättigungslöslichkeit am isoelektrischen Punkt (Basallöslichkeit $c_{S_0} = 2,23 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/l}$ bei pH 3,8) noch die Kenntnis der Dissoziationskonstanten der sauren und basischen Gruppe (10). Dabei gelten für die Beziehungen zwischen den Sättigungslöslichkeiten der amphoteren Verbindung, ihrer Basallöslichkeit (c_{S_0}) (56,58) der Wasserstoffionenkonzentration des Lösungsmittels und den pK_S -Werten folgende Gleichungen:

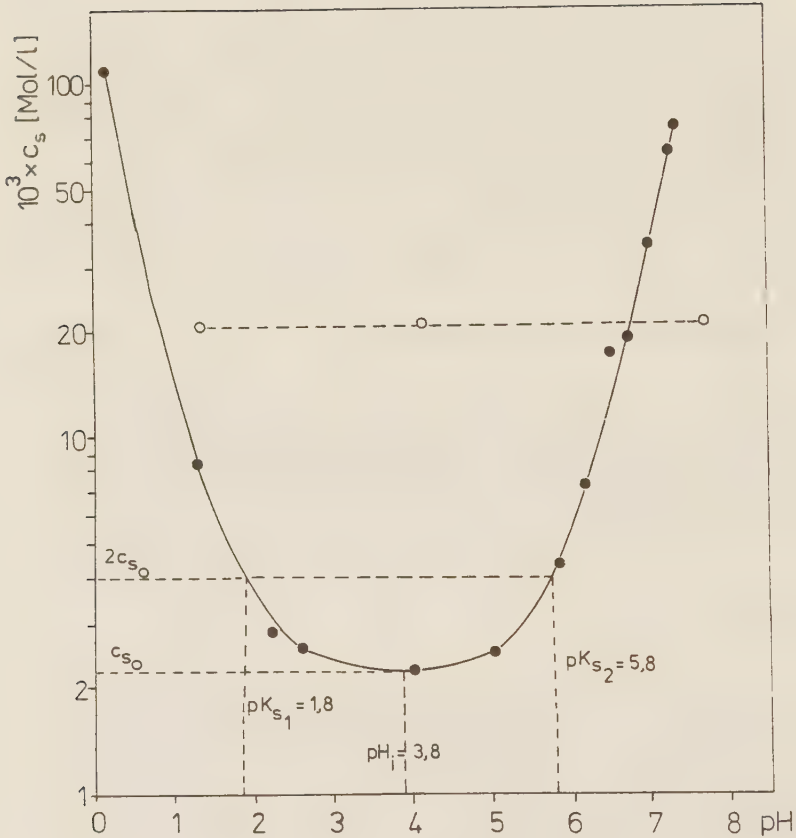


Abb. 1: Sättigungskonzentrationen (c_s) von Carbutamid und Chloramphenicol in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

o-----o Chloramphenicol, gemessen
 • Carbutamid, gemessen
 ————— Carbutamid, berechnet

$$\text{für } \text{pH} < \text{pH}_i : c_s = c_{s0} (1 + 10^{\text{pK}_{s1} - \text{pH}}) \quad \text{Gl.1*}$$

$$\text{für } \text{pH} > \text{pH}_i : c_s = c_{s0} (1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{s2}}) \quad \text{Gl.2**}$$

Durch Umformen und Logarithmieren von Gl.1 und Gl.2 ergibt sich Gl.3 und Gl.4:

$$\log \left(\frac{c_s}{c_{s0}} - 1 \right) = \text{pK}_{s1} - \text{pH} \quad \text{Gl.3}$$

$$\log \left(\frac{c_s}{c_{s0}} - 1 \right) = \text{pH} - \text{pK}_{s2} \quad \text{Gl.4}$$

Bei Auftragung von $\log (c_s/c_{s0} - 1)$ in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (s. Anhang 1, Seite 116)

Geraden mit den Steigungen -1 bzw. +1 (Abb. 2). Die Geraden schneiden sich im isoelektrischen Punkt bei pH 3,8. Die

Dissoziationskonstanten ($\text{pK}_{s1} = 1,8$; $\text{pK}_{s2} = 5,8$) sind aus der Graphik abzulesen bei $\log (c_s/c_{s0} - 1)$ gleich null.(10)

Mit Hilfe der so ermittelten Werte läßt sich aus Gl.1 und 2 das Sättigungs/pH-Profil des Carbutamids lückenlos berechnen (Abb.1 u. Tab.3). Experimentell ermittelte und berechnete Werte stimmen im allgemeinen gut überein.

*) Die Gleichung ergibt sich aus der Definition der Dissoziationskonstante K_{s1} wenn $\text{pH} < \text{pH}_i$ (58,82):

$$K_{s1} = \frac{[\text{HA}][\text{H}^+]}{[\text{HAH}^+]} \quad \text{oder} \quad \frac{[\text{HAH}^+]}{[\text{HA}]} = 10^{\text{pK}_{s1} - \text{pH}}$$

$$c_s = c_{s0} + \text{HAH}^+$$

**) Die analoge Formulierung gilt für die Sättigungslöslichkeit bei $\text{pH} > \text{pH}_i$

$$K_{s2} = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \text{oder} \quad \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{\text{pH} - \text{pK}_{s2}}$$

$$c_s = c_{s0} + [\text{A}^-]$$

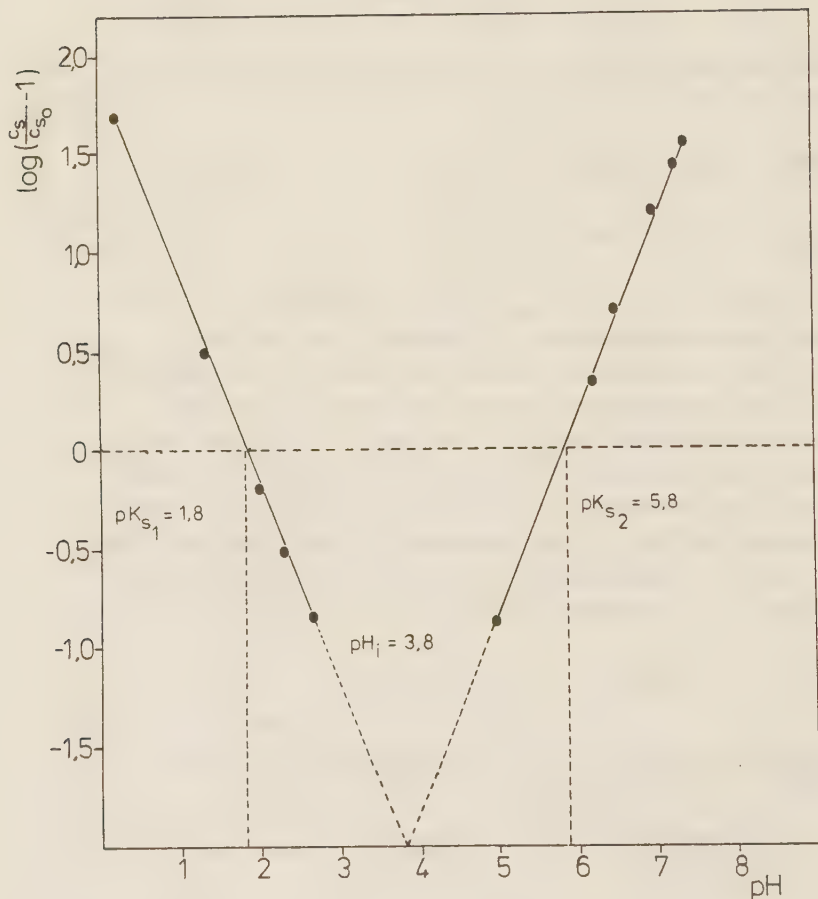


Abb. 2: Ermittlung des isoelektrischen Punktes sowie der pK_s -Werte von Carbutamid über die Sättigungskonzentrationen (c_s) in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration.

Graphische Darstellung der Geraden: Gl.1 und 2

Tab. 3: Experimentelle und berechnete Sättigungskonzentrationen von Carbutamid in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$; $\mu = 0,1$)

pH	10^3 c_s -exp. (Mol/l)	10^3 c_s -berech. (Mol/l)
0,1	113	113,84
1,3	8,79	9,24
2,2	2,9	3,1
2,6	2,68	2,57
4,0	2,227	-
5,0	2,52	2,57
6,18	7,71	7,54
6,5	17,49	13,34
6,7	19,21	19,85
7,0	35,02	37,4
7,25	64,4	64,79
7,32	75,2	75,73
7,35	80,84	81,35
7,45	113,4	-
9,00	113,8	-
10,8	113,7	-

1.3 Einfluß von hydrophilen Hilfsstoffen

Hydrophile Hilfsstoffe wirken sich nicht nur auf die Durchlässigkeit von Lacken aus (s. Seite 32), sie können auch die Sättigungskonzentration und damit die Lösungsgeschwindigkeit und manchmal sogar die Arzneistoffresorption beeinflussen (68).

Durch seine ausgeprägten hydrophilen Gruppen erhöht Polyäthylenglycol die Wasserlöslichkeit des Carbutamids bei pH 1,3 etwa um das 2fache, bei pH 4,0 etwa um das 4fache und bei pH 6,5 etwa um das 1,5fache (Tab. 4).

Dagegen zeigt sich im Falle von Saccharose kein solcher Hydrotropieeffekt (136). Die Verringerung der Sättigungslöslichkeit des Carbutamids bei pH 4,0 und pH 6,5 ist offensichtlich auf eine Dehydratisierung (82) des Arzneistoffes durch die Saccharosemoleküle zurückzuführen.

Auf die Sättigungslöslichkeit des Chloramphenicols haben weder Polyäthylenglykol noch Saccharose einen Einfluß.

Tab. 4: Einfluß von Polyäthylenglykol 1500 (PÄG) und Saccharose* auf die Sättigungskonzentrationen von Carbutamid (CAR) und Chloramphenicol (CHL). (Versuchstemperatur $39 \pm 1^\circ\text{C}$; $\mu = 0,1$)

pH	$10^3 c_s$ (Mol/l)		$10^3 c_s + 20\% \text{PÄG}$ 1500 (Mol/l)		$10^3 c_s + 20\%$ Saccharose (Mol/l)	
	CAR	CHL	CAR	CHL	CAR	CHL
1,3	8,79	20,36	15,69	-	**	-
4,0	2,23	20,47	8,1	20,38	1,59	20,51
6,5	17,49	20,51	23,69	-	10,53	-

*) Trägermaterial für die Arzneistoffe (Zuckerkügelchen) .

**) Nicht meßbar, da die Lösung nach Inversion des Zuckers braun gefärbt wird.

2. Lösungsgeschwindigkeit

Die Lösungsgeschwindigkeiten der ausgewählten Arzneistoffe sind von der Sättigungslöslichkeit (m_s/V)*(37). gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration, sowie von der Größe der Partikeloberfläche (F) abhängig (66,123).

Der Aufbereitungszustand - Zerkleinerungsgrad der Arzneisubstanz bzw. Größe der Pellets (arzneistoffumhüllte Zuckerkügelchen) - bestimmen die Größe der Partikeloberflächen (Chloramphenicolsubstanz: $F = 1389 \text{ cm}^2/\text{g}$ bzw. Carbutamidssubstanz: $F = 3128 \text{ cm}^2/\text{g}$; Bestimmung s. Seite 93; Arzneistoffpellets: $F = 22 \text{ cm}^2/\text{g}$; Berechnung s. Anhang 2, Seite 117)

Bei Auftragung der gelösten Carbutamidmenge (unter sink-Bedingungen**) gegen die Zeit, ergeben sich über einen weiten Bereich Geraden*** entsprechend einer Reaktion nullter Ordnung (69,94,107) (Abb. 3 u. Abb. 4), aus deren Steigungen die Lösungsgeschwindigkeiten des Carbutamid zu errechnen sind**** (Tab. 5 u. 6).

Die Lösungsgeschwindigkeiten des Carbutamids - Substanz und Pellets - sind wie die Sättigungslöslichkeiten von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig: am geringsten bei pH 4,0, größer im sauren bei pH 1,3 und am höchsten im alkalischen Bereich bei pH 10,8. Sie sind bei konstant gehaltenen Versuchsbedingungen trotz unterschiedlicher Substanz- und Pelletsfläche nährungsweise gleich.

*) In den nachfolgenden Untersuchungen nicht als molare Konzentration (Mol/l) angeben, sondern als Menge/Volumen ($\text{mg}/10^3\text{ml}$)

**) „sink“ ist gleich engl. Abfluß; Vorgang, der nur in einer Richtung verläuft, da Arzneistoffe nach Übertritt in ein großes Flüssigkeitsreservoir (s. Seite 22) eine starke Verdünnung erfahren (69,72)

***) Abweichungen vom geradlinigen Verlauf treten auf, wenn die Oberfläche der Partikel stark abnimmt bzw. die Substanz weitgehend gelöst ist (Abb. 3,4 und 6)

****) Die Auswertung der Lösungsgeschwindigkeit erfolgt durch die Gleichung nach NOYES-WHITNEY (s. dazu Fußnote Seite 6)

Tab.5: Sättigungslöslichkeiten (m_s/V) Lösungsgeschwindigkeiten (v_L) und Lösungsgeschwindigkeitskonstanten (k_{Lg}) von Carbutamid (Substanz) in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration.
(Versuchsbedingungen: s. Abb. 3)

pH	m_s/V (mg/ 10^3 ml)	$\frac{m_{spHx}}{m_{spH_4}}$	v_L (mg/Std)	$\frac{v_{LpHx}}{v_{LpH_4}}$	k_{Lg} (cm/Std)
1,3	2384	3,95	249	3,64	0,32
4,0	604	1	66	1	0,35
6,6	5065	8,38	533	8,07	0,33
6,65	5225	8,65	565	8,63	0,34
6,7*	5385	8,9	600	10,61	0,35
7,3	19290	31,94	2046	31	0,34
10,8	30600	50,7	3000	45,45	0,31

Tab.6: Sättigungslöslichkeiten (m_s/V) Lösungsgeschwindigkeiten (v_L) und Lösungsgeschwindigkeitskonstanten (k_{Lg}) von Carbutamid (Pellets) in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration.
(Versuchsbedingungen: s. Abb. 4)

pH	m_s/V (mg/ 10^3 ml)	$\frac{m_{spHx}}{m_{spH_4}}$	v_L (mg/Std)	$\frac{v_{LpHx}}{v_{LpH_4}}$	k_{Lg} (cm/Std)
1,3	2384	3,95	171	3,97	4,6
4,0	604	1	43	1	4,6
6,6	5065	8,38	446	10,3	5,7
6,7*	5385	8,9	480	11,3	5,7
7,0	9500	15,7	496	11,53	3,4
7,2	14281	23,6	954	22,2	4,4
7,25	17472	29,0	1014	23,6	3,8
10,8	30600	50,7	2310	53,7	4,9

*) Siehe dazu Seite 5

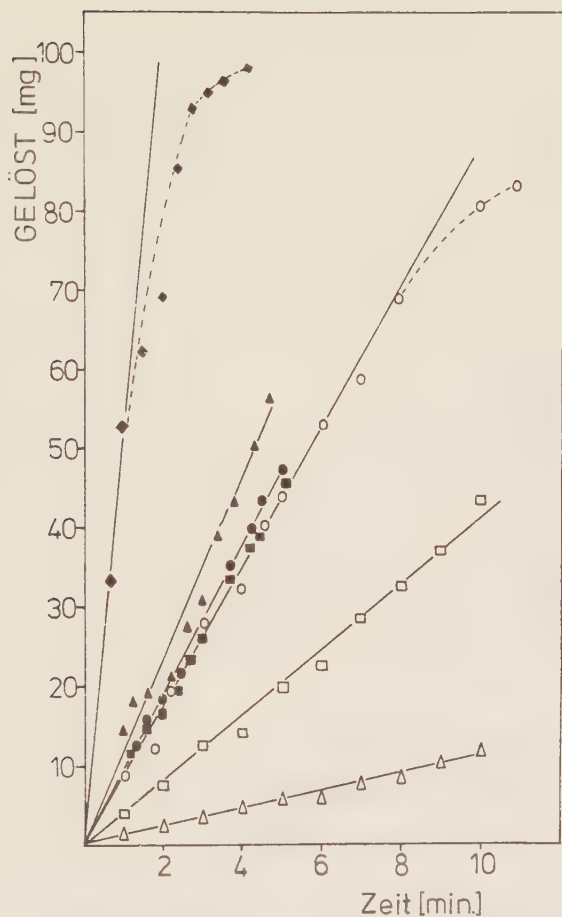


Abb. 3: Lösungsgeschwindigkeiten von Carbutamid in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
Eingesetzte Menge: 100 mg Substanz ($F = 312,8 \text{ cm}^2$)
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$
Versuchsflüssigkeiten:

- Δ - Acetatpuffer (pH 4,0; Ionenstärke = 0,1)
- $\square$ - 0,1 N HCl (pH 1,3; Ionenstärke = 0,1)
- $\circ$ - Phosphatpuffer (pH 7,45; Ionenstärke = 0,1)
- $\bullet$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 6,65; Ionenstärke = 0,1)
- $\blacksquare$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 6,6; Ionenstärke = 0,1)
- $\blacktriangle$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 7,3; Ionenstärke = 0,1)
- $\blacklozenge$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 10,8; Ionenstärke = 0,1)

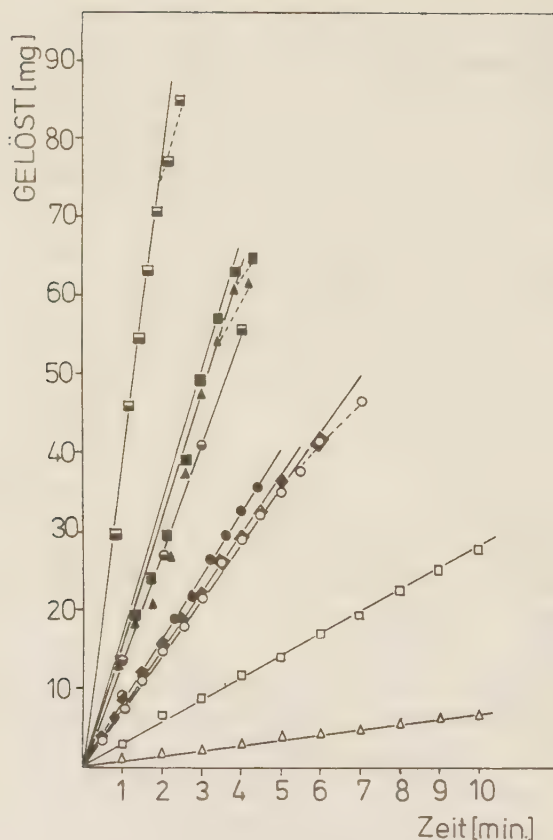


Abb. 4: Lösungsgeschwindigkeiten von Carbutamid in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
Eingesetzte Menge: 700 mg ($F = 15,4 \text{ cm}^2$)
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$
Versuchsflüssigkeiten:

- Δ - Acetatpuffer (pH 4,0; Ionenstärke = 0,1)
- $\square$ - 0,1 N HCl (pH 1,3; Ionenstärke = 0,1)
- $\circ$ - Phosphatpuffer (pH 7,45; Ionenstärke = 0,1)
- $\bullet$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 6,6; Ionenstärke=0,1)
- $\blacksquare$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 6,65; Ionenstärke=0,1)
- $\blacktriangle$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 7,05; Ionenstärke=0,1)
- $\blacklozenge$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 7,21; Ionenstärke=0,1)
- $\blacksquare$ - 0,1 m NaCl/0,1 N NaOH (pH 10,8; Ionenstärke=0,1)

Unterschiede ergeben sich allerdings für die Geschwindigkeitskonstanten der Auflösung. Diese sind bei den Pellets um mehr als das 10fache größer als bei der Arzneistoffsubstanz. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß der Arzneistoff auf Zuckerkügelchen besser benetzbar ist*, während die Oberflächen des Substanzpulvers, durch mögliche Agglomeration und geringere bzw. unterschiedliche Benetzung möglicherweise nicht den Meßwerten entsprechen (Abb. 5).

Ähnliches trifft auch für Chloramphenicolsubstanz und Chloramphenicolpellets zu, wobei allerdings die Lösungsgeschwindigkeiten erwartungsgemäß von der Wasserstoffionenkonzentration unabhängig sind (Abb. 6 u. Tab. 7).

Tab. 7: Sättigungslöslichkeit, Lösungsgeschwindigkeit und Lösungsgeschwindigkeitskonstanten von Chloramphenicol (Substanz und Pellets) (Versuchsbedingungen: s. Abb. 6)

m_s/V (mg/10 ³ ml)	CHLORAMPHENICOL			
	SUBSTANZ		PELLETS	
	v_L (mg/Std)	k_{Lg} (cm/Std)	v_L (mg/Std)	k_{Lg} (cm/Std)
6615	1590	1,73	585	5,74

*) ein, durch die Saccharose des Zuckerkügelchens bedingter Hydrotropieeffekt ist auszuschliessen, s. Seite 12

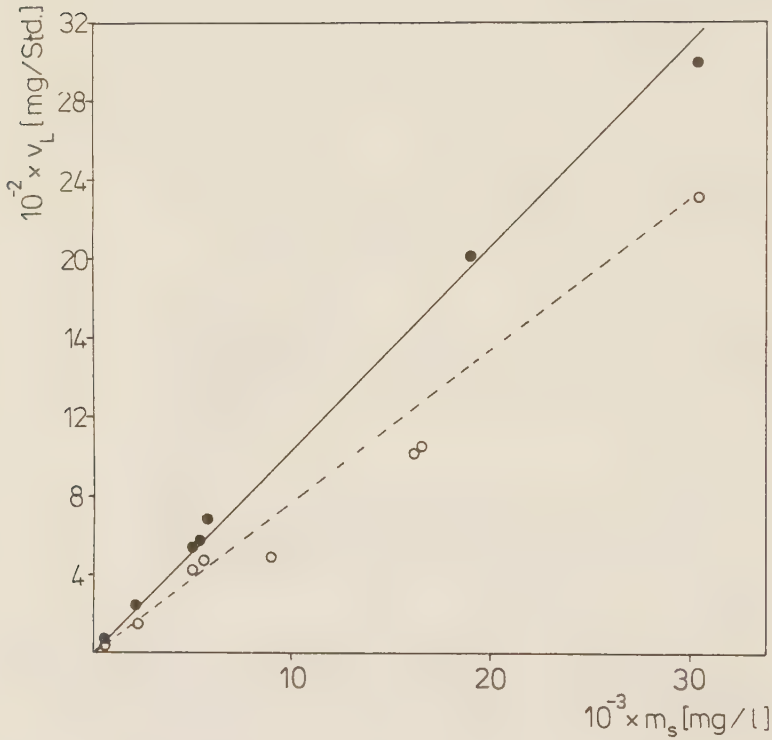


Abb. 5: Lösungsgeschwindigkeiten von Carbutamid (Substanz und Pellets) in Abhängigkeit der Sättigungslöslichkeiten (m_s/V) des Arzneistoffes
(Versuchsbedingungen s. Abb. 3 und 4)

- = Carbutamidsubstanz (Steigung = $k_{Lg} \cdot F = 104,6 \text{ cm}^3/\text{Std}$)
- = Carbutamidpellets (Steigung = $k_{Lg} \cdot F = 71,41 \text{ cm}^3/\text{Std}$)

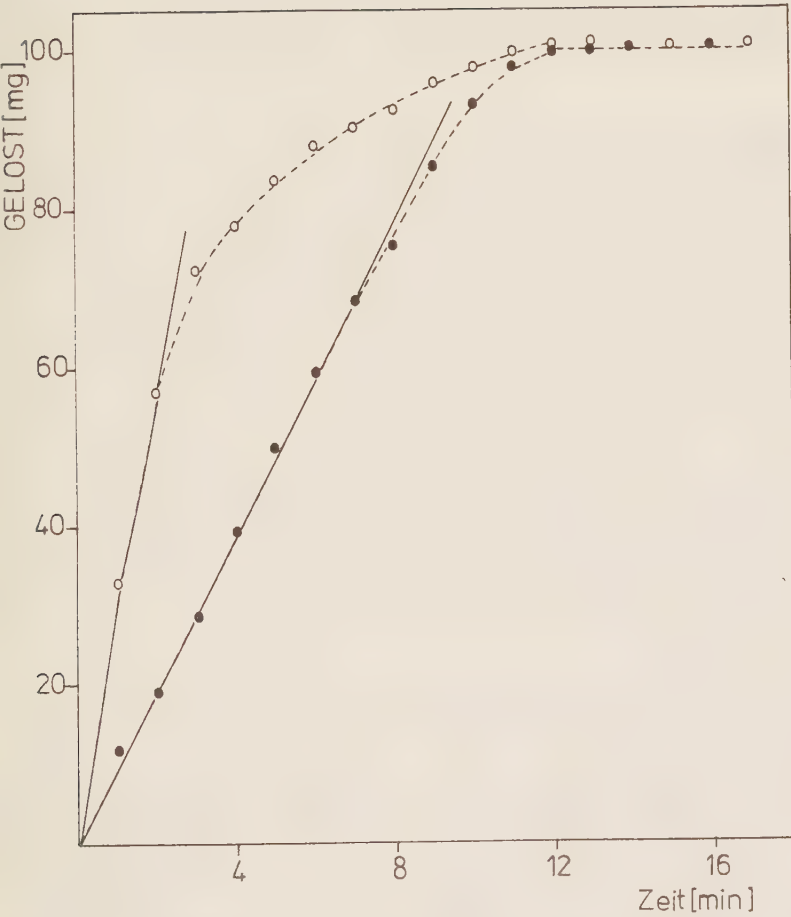


Abb. 6: Lösungsgeschwindigkeit von Chloramphenicol (100 mg
Substanz: $F = 138,9 \text{ cm}^2$ und 700 mg Pellets:
 $F = 15,4 \text{ cm}^2/\text{g}$)
Lösungsmittel: 0,1 N HCl (pH 1,3); Ionenstärke = 0,1
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$
Eingesetzte Menge: o ————— o = Substanz
● ————— ● = Pellets

3. Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung

Das Wanderungsvermögen der Arzneistoffe in wäßriger Lösung wird nach einer von J. BÜCHI und X. PERLIA (8) vereinfachten Modifizierung der klassischen Diffusionsmethode untersucht.

Vergleicht man die relativen Diffusionswerte (Quotient aus der insgesamt diffundierten und der vorgelegten, gelösten Arzneistoffmenge) (8) von Carbutamid mit denen des Chloramphenicol, so zeigt sich, daß diese bei beiden Wirkstoffen eine gleiche Größenordnung haben, da die diffundierten Mengen vom Dissoziationsgrad des Carbutamids praktisch unabhängig sind (Tab. 8). Es spielen dabei also weder Solvation (dissoziierter, undissoziierter Arzneistoff) noch Molekulargewicht eine entscheidende Rolle.

Tab. 8: Diffusionsverhalten von Carbutamid und Chloramphenicol in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration. (Versuchstemperatur $20 \pm 2^\circ\text{C}$; Pufferzusammensetzung: s. Abb. 3 und 4.)
Eingesetzte Mengen: $5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l; Diffusionszeit (t): 24 Stunden

pH	CARBUTAMID		CHLORAMPHENICOL	
	Diff. Menge 10^{-5} (Mol/t)	Relativer Diffusions- wert	Diff. Menge 10^{-5} (Mol/t)	Relativer Diffusions- wert
1,3	1,64	0,033		
4,0	1,509	0,03	1,45	0,029
7,35	1,68	0,034		

II. Diffusionsgeschwindigkeit von Carbutamid und Chloramphenicol durch verschiedenartige Membranen

Aus zahlreichen Arbeiten geht hervor (13,18,25,99,117), daß die Steuerung der Arzneistoffliberation im Sinne eines Depoteffektes am sichersten durch Entwicklung von Umhüllungspräparaten erreicht wird. Dabei sind Art, Dicke und Permeabilität der Hülle von entscheidender Bedeutung (6).

Das Ziel der nachfolgenden Untersuchungen ist die Abklärung von Gesetzmäßigkeiten, welche die Geschwindigkeit der Arzneistoffdiffusion durch entsprechenden Membranen regeln.

Aus eigenen Untersuchungen und aus Arbeiten der Literatur (13, 25,35,49,95,96,97) geht hervor, daß zur Herstellung von Umhüllungspräparaten unterschiedlich polare Makromoleküle verwendet werden. Zu den polaren, in Wasser begrenzt quellbaren Plasten gehören die Polymethacrylate sowie Celluloseäther- und Ester (35,60-64,85,117). Als lipophile Materialien kommen vor allem Dimethylpolysiloxan (31-33,79) und Polyäthylene (93) in Frage. Für die nachfolgenden Untersuchungen haben wir verschiedenartige Materialien herangezogen (Tab. 1). Lipoidmembranen (16,44,66, 124,135) oder Filtermaterialien vom Typ der Cellulosenitrate, die für die Herstellung von Arzneiformen kaum verwendet werden, kommen zur Abklärung von Transportmechanismen zum Einsatz.

Im Falle des quartären Polymethacrylates und der Äthylcellulose werden Filme durch Ausgießen der Acetonlösung auf metallisches Quecksilber hergestellt. Nach Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt eine zusammenhängende Membran. Diese Membranen kommen in einer Diffusionsapparatur zur Untersuchung. Der Arzneistoff diffundiert dabei von Kompartiment I durch die Membran in Kompartiment II (s. Seite 98). Die Bestimmung der Diffusionsgeschwindigkeit einer Arzneistoffmenge aus Kompartiment I ($c_I=100\text{ml}$) gesättigte Arzneistofflösung mit Bodenkörper durch die verschiedenartigen Membranen in 1000 ml Pufferlösung erfolgt in Kompartiment II mit Hilfe des SARTORIUS-Resorptionsmodells (42,74,75, 112,124,125). Dabei entspricht das in Kompartiment II enthaltene Flüssigkeitsvolumen einem sink*.

*) Bei dissoziierten Substanzen wie Carbutamid besteht ein sink auch dann, wenn in Kompartiment II ein 10fach größerer Anteil an dissoziierter Substanz als in Kompartiment I erreicht wird (74).

Bei Auftragung von diffundierter Menge m gegen die Zeit t erhält man Geraden aus deren Steigung die Diffusionsgeschwindigkeit hervorgeht (Abb. 7,10,12,13,14,15). Das heißt, die Diffusion verläuft nach einer Reaktion nullter Ordnung*, solange die Sättigungskonzentration erhalten bleibt.

*) Der Gesamtverlauf der Arzneistoffpassage durch eine Membran beschreibt das 1. FICK'sche Gesetz (102)

$$\frac{dc_{II}}{dt} = \frac{D_M \cdot F_M \cdot VK}{d_M \cdot V_{II}} (c_I - c_{II})$$

dc_{II}/dt = zeitliche Konzentrationszunahme in Kompartiment II
 D_M = Diffusionskoeffizient der Arzneistoffmoleküle der Membran
 d_M = Dicke der Membran
 F_M = eingesetzte Membranfläche (112)
 VK = Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes zwischen Membran/wäßriger Lösung
 c_I = die Arzneistoffkonzentration in Kompartiment I (entspricht der Sättigungskonzentration = c_s)
 c_{II} = die erscheinende Arzneistoffkonzentration im Kompartiment II zu jeder Zeit t
 V_{II} = Volumen des Kompartiment II

Die aus Kompartiment I diffundierte Arzneistoffmenge ergibt in dem 10fach größeren Volumen des Kompartiment II eine so geringe Arzneistoffkonzentration, daß diese in erster Näherung gleich Null ist. Die Konzentration im Kompartiment I bleibt, solange noch Bodenkörper vorhanden ist, konstant.

Damit vereinfacht sich Gl. 1:

$$\frac{dc_{II}}{dt} = \frac{D_M \cdot F_M \cdot VK}{d_M \cdot V_{II}} \cdot c_s \quad \text{Gl. 2}$$

bezogen auf die Arzneistoffmenge im Kompartiment II:

$$v_D = \frac{dm}{dt} = \frac{D_M \cdot F_M \cdot VK}{d_M} \cdot c_s \quad \text{Gl. 3}$$

wobei v_D der Diffusionsgeschwindigkeit entspricht.

Zusammenziehen von $D_M \cdot VK / d$ zur Diffusionsgeschwindigkeitskonstante k_D ergibt:

$$\frac{dm}{dt} = k_D \cdot F_M \cdot c_s \quad \text{Gl. 4}$$

Durch Integration wird die Geschwindigkeitsgleichung nach nullter Ordnung erhalten: $m = k_D \cdot F_M \cdot m_s \cdot t/V_{II}$

1. Nicht poröse Membranen

1.1. Quartäre Polymethacrylate

Die zusatzfreien Polymethacrylatmembranen sind glasklar und spröde. Vergleicht man die Diffusionsgeschwindigkeiten gesättigter Lösungen von Carbutamid und Chloramphenicol bei pH 4,0 (Abb. 7) durch solche Membranen, so zeigt sich, daß diese von der Größe des Membran/Wasser-Verteilungskoeffizienten beider Arzneistoffe (60 bzw. 156) bestimmt werden (Tab. 9) (27,55,102).

Tab. 9: Sättigungslöslichkeiten (m_s), Diffusionsgeschwindigkeiten (v_D), Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten (k_D), Membran/Wasser-Verteilungskoeffizienten (VK) und Diffusionskoeffizienten in der Membran (D_M) (Versuchsbedingungen: s. Abb. 7)

Arzneistoff	m_s/V (mg/10 ³ ml)	10 ³ v_D (mg/Std)	10 ³ k_D (cm/Std)	VK	10 ⁷ D_M (cm ² /Std)
Carbutamid	604	4,09	0,17	59,7	0,42
Chloramphenicol	6615	70	0,29	146,5	0,3

Aus der tabellarischen Übersicht wird deutlich, daß sich Carbutamid und Chloramphenicol wesentlich durch die Sättigungslöslichkeiten (etwa 1:10), durch Diffusionsgeschwindigkeiten (etwa 1:16) sowie durch den Membran/Wasser-Verteilungskoeffizienten (etwa 1:3) unterscheiden. Nach Elimination des Verteilungskoeffizienten und der Membrandicke aus der Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten k_D erhält man den Diffusionskoeffizienten in der Membran* (D_M).

*) berechnet nach: $D_M = k_D \cdot d_M / VK$ (Membrandicke: $d_M = 0,15$ mm)

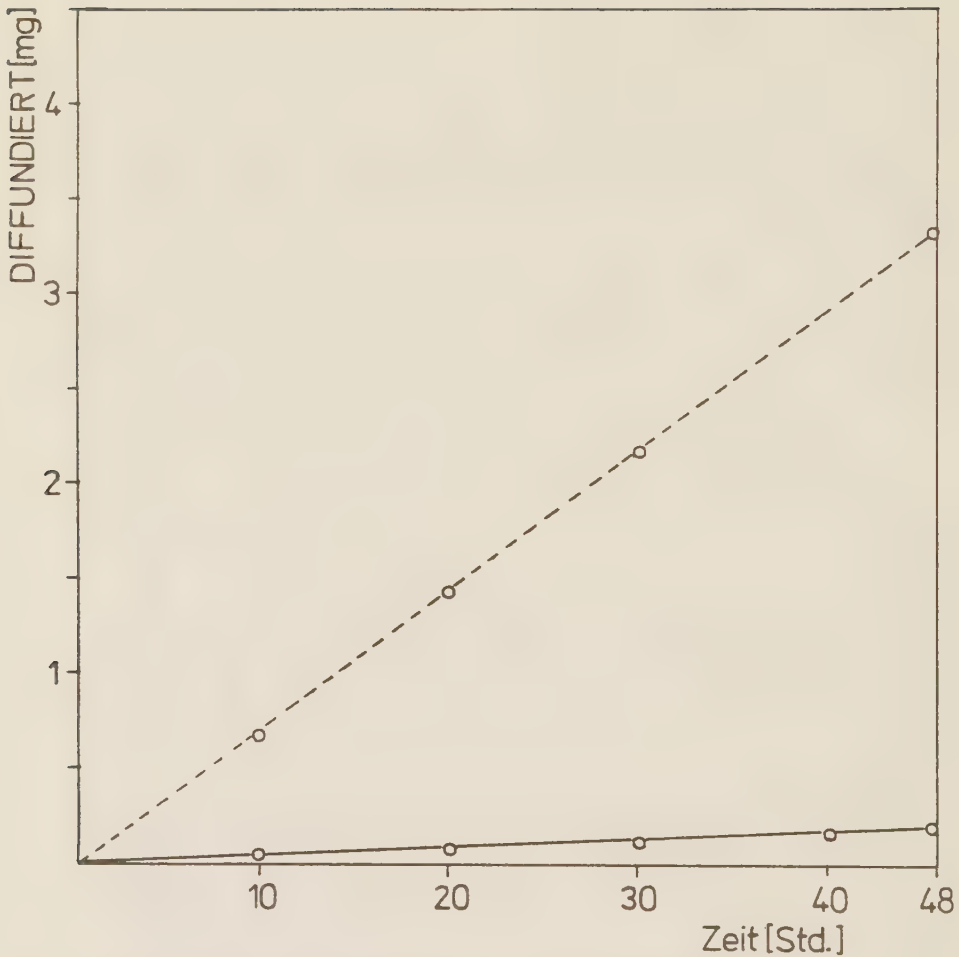


Abb. 7: Diffusionsgeschwindigkeit von Carbutamid und Chloramphenicol durch Polymethacrylatmembranen
Versuchsflüssigkeit: Acetatpuffer (pH 4,0); Ionenstärke = 0,1
Kompartiment I: $V_I = 100$ ml; Kompartiment II: $V_{II} = 1000$ ml
Membranfläche: 40 cm^2 ; Membrandicke: 0,15 mm
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$

o-----o = Chloramphenicol
o-----o = Carbutamid

Wie für die Diffusion in wäßriger Lösung ergeben sich für beide Arzneistoffe ähnliche Werte (Tab. 9). Im Falle des Carbutamid sind die Diffusionsgeschwindigkeiten bei pH 1,3; pH 4,0 bzw. pH 6,7 praktisch gleich ($v_D = 4,1 \cdot 10^{-3}$ mg/Std), da nur der nichtionische Anteil diffundiert*. Zusatzfreie Polymethacrylatmembranen lassen offensichtlich keine Ionendiffusion zu. Sie sind durchlässig für lipophile Moleküle; der Arzneistofftransport durch solche Membranen unterliegt damit den Gesetzen der nicht-ionischen Diffusion (2,48,55,110,111,134).

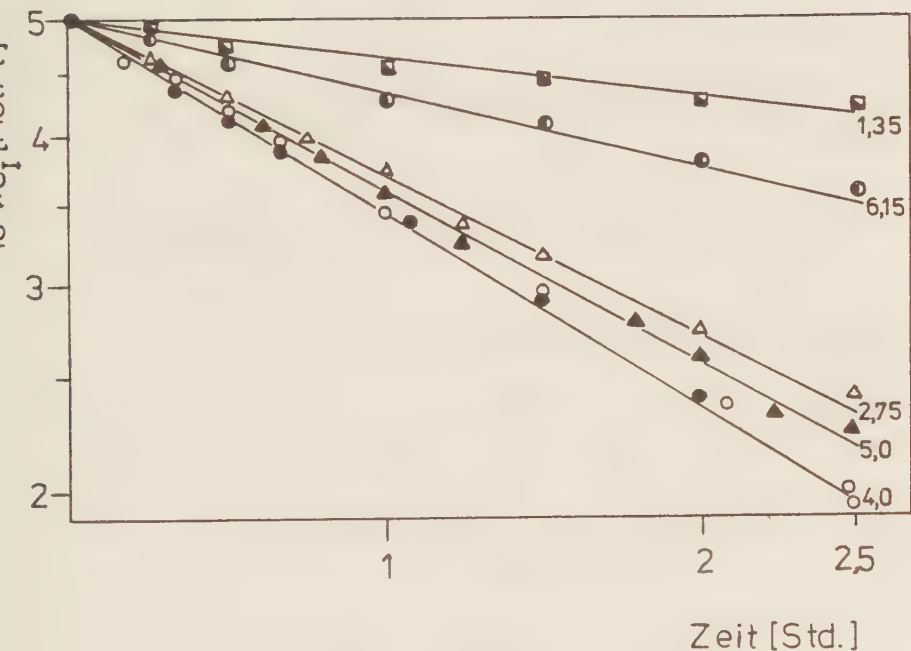
Aus Diffusionsversuchen mit dem nicht-ionischen Chloramphenicol geht hervor, daß sich die pH-abhängige geringfügige Quellung der Membran (70) auf die Diffusionsgeschwindigkeiten der Arzneistoffe kaum auswirkt: die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten des Chloramphenicols sind bei pH 1,3 ($k_D = 0,29 \cdot 10^{-3}$ cm/Std), bei pH 4,0 ($k_D = 0,25 \cdot 10^{-3}$ cm/Std) und bei pH 7,25 ($k_D = 0,26 \cdot 10^{-3}$ cm/Std) praktisch gleich.

*) Bei pH = 1,3 und 6,7 sind c_s bzw. m_s/V die Sättigungslöslichkeiten der undissoziierten Verbindung (= Basallöslichkeit c_{s_0} bzw. m_{s_0}/V , s. Seite 7)

1.2 Lipoide

Die für das Diffusionsverhalten der Arzneistoffe durch zuzatzfreie Polymethacrylatmembranen aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten lassen sich durch Untersuchungsergebnisse mit Lipoidmembranen (28-30) z.B. (Cellulosenitratfilter, deren Poren durch Tränken mit verschiedenen Lipoidmischungen - s. Seite 100 - geschlossen sind) (16,66,124,135) bestätigen:d.h. die diffundierte Menge wird vom Anteil an undissoziiertem Arzneistoff bestimmt. So geht aus Abb. 8 hervor, daß das undissoziierte Carbutamid in Kompartiment I ($\text{pH} = 4,0$) in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt, am raschesten abnimmt*. Mit zunehmender Dissoziation des Arzneistoffes - durch Variation der Wasserstoffionenkonzentration in Kompartiment I - verringert sich der diffundierte Anteil in Kompartiment II, dessen Wasserstoffionenkonzentration in allen Versuchssätzen gleich ist ($\text{pH} = 7,5$).

*) Die Kompartimente I und II enthalten bei diesen Versuchen gleiche Volumina (100 ml). Sink-Bedingungen werden durch Variation der Wasserstoffionenkonzentration in Kompartiment II erreicht (s. dazu Fußnote S. 21)



bb. 8: Carbutamidabnahme in Kompartiment I in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen pH-Werten
 Kompartiment I: Carbutamidkonzentration = $5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l
 $V_I = 100$ ml Versuchsflüssigkeit pH 1,35; 2,75; 4,0; 5,0; 6,0; Ionenstärke = 0,1
 Pufferzusammensetzung: s. Seite 100
 Kompartiment II:
 $V_{II} = 100$ ml Versuchsflüssigkeit pH 7,5; Ionenstärke = 0,1
 Membranfläche: 80 cm^2 ; Membrandicke: 0,105 mm
 Versuchstemperatur: $39 \pm 2^\circ\text{C}$

Die quantitativen Beziehungen können auch durch Errechnung des Anteils an undissoziiertem Arzneistoff (f)* verdeutlicht werden .

- *) f errechnet sich aus dem Dissoziationsgleichgewicht und variiert von 0 (100% dissoziiert) bis 1 (100% undissoziiert).
 $f = 1 - \alpha$ (α = Dissoziationsgrad)
 $c^u + c^d = c$ (c = Gesamtkonzentration in Kompartiment I)
 f verhält sich folgendermaßen zur Gesamtkonzentration c :

$$f = \frac{c^u}{c} ; \quad c^u = c \cdot f \quad \text{Gl. 1}$$

Die Henderson-Hasselbalch'sche Gleichung macht die Berechnung von f sowohl für Säuren wie auch für Basen möglich. (74,75):

<u>Säuren</u>	<u>Basen</u>
$pK_S = pH - \log \frac{c^d}{c^u}$	$pK_S = pH + \log \frac{c^d}{c^u}$ Gl. 2

Durch Einsetzen von Gl. 1 in Gl. 2 ergibt sich:

$$pK_S = pH - \log \frac{1-f}{f} \quad pK_S = pH + \log \frac{1-f}{f}$$

bzw.:

$$\frac{1-f}{f} = 10^{(pH-pK_S)} \quad \frac{1-f}{f} = 10^{(pK_S-pH)}$$

somit die Beziehung für f:

$$f = \frac{1}{1 + 10^{(pH-pK_S)}} \quad f = \frac{1}{1 + 10^{(pK_S-pH)}}$$

Im Falle eines "sink" ergibt sich dann für alle pH-Werte der Phase I eine allgemein gültige Beziehung für die Konzentrationsabnahme c_I mit der Zeit t:

$$-\frac{dc_I}{dt} = k_D^u \cdot \frac{F}{V_I} \cdot c_I \cdot f$$

Zusammenfassend:

$$k_D^u = k_D \cdot f$$

Wenn der pH-Wert der Phase I gleich 4,0 ist, (isoelektrischer Punkt, 100% undissoziiert) gilt:

$$k_D = k_D^u$$

Bei Kenntnis der Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten des undissoziierten Anteils an Carbutamid lassen sich die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten für alle pH-Werte lückenlos berechnen (Abb. 9 und Tab. 10). Dabei ist die Übereinstimmung zwischen den experimentell bestimmten und den errechneten Werten im allgemeinen gut. Abweichungen zeigen sich dann, wenn der Anteil an undissoziiertem Arzneistoff in Kompartiment I sehr gering ist (Meßgenauigkeit unbefriedigend). Das glockenförmige Profil (Abb. 9) demonstriert die optimale Diffusion im isoelektrischen Bereich des Carbutamid.

Tab. 10: Experimentell bestimmte und errechnete Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten (k_D) (Versuchsbedingungen s. Abb. 8)

pH Phase I	% undisso.	% disso.	f	$10^3 \cdot k_D$ exp. (cm/Std)	$10^3 \cdot k_D$ ber. (cm/Std)
1,35	14	86	0,14	93	64,8
2,75	80	20	0,8	394	372
4,0	100	-	1	464	
5,0	89	11	0,89	416	411
6,15	36	64	0,36	179	165

In Bezug auf die Arzneistoffdiffusion bestätigen die Befunde mit Lipoidmembranen den lipoidähnlichen Charakter der zuschlagfreien Polymethacrylatbarrieren (87). Es gelten in beiden Fällen die Gesetze der nicht-ionischen Diffusion (s. Seite 25): Bestimmend sind vor allem die physikalisch-chemischen Eigenschaften*, insbesondere der Membran/Wasser-Verteilungskoeffizient und der Anteil an undissoziierten Arzneistoffmolekülen

*) der Diffusionsbarriere und der Arzneistoffe

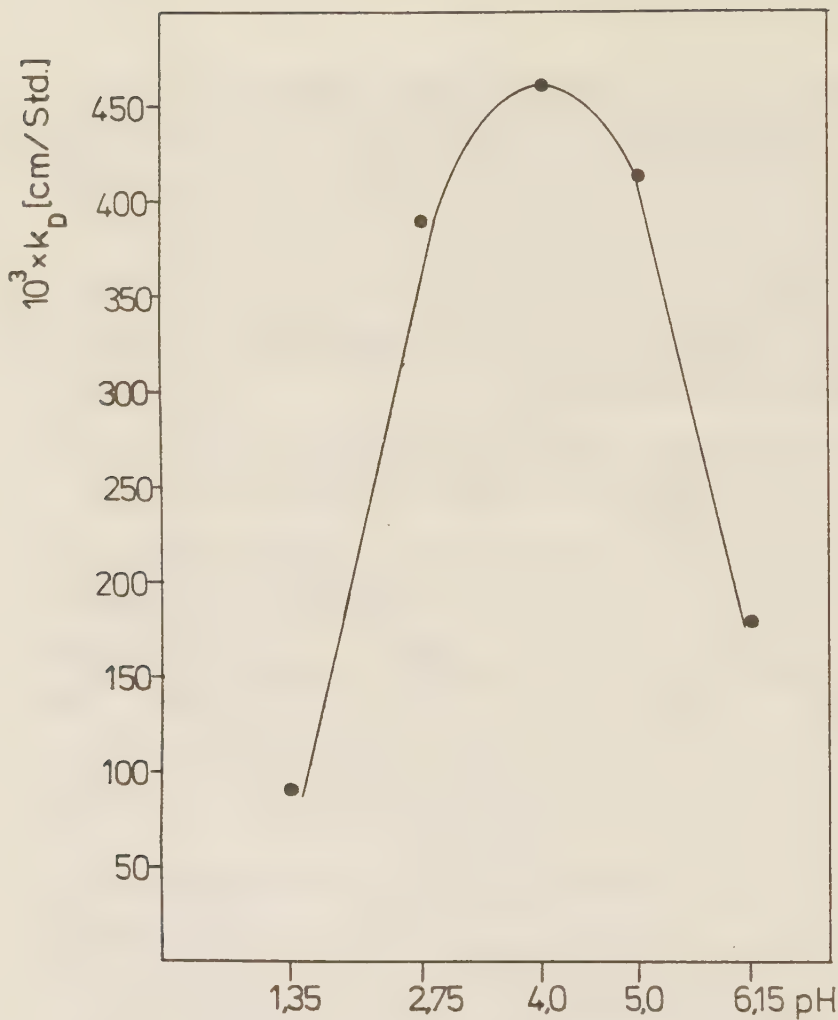


Abb. 9: Diffusionsgeschwindigkeiten von Carbutamid durch Lipoidmembranen in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

— = berechnete k_D -Werte
• = experimentell ermittelte k_D -Werte

Die Diffusionskoeffizienten des Carbutamid in quartären Polymethacrylat- und Lipoidmembranen weisen allerdings bedeutende Unterschiede auf (im Verhältnis etwa 1 : 700) (Tab. 11). Diese sind mit der verschiedenartigen Struktur beider Membrantypen zu erklären: die Polymethacrylatmembranen haben eine homogene hochviskose Polymerstruktur. Bei den Lipoidmembranen verläuft dagegen die Carbutamiddiffusion kaum durch das starre Cellulosenitratgerüst, vielmehr vor allem durch die niedrig viskose Lipoidmischung, welche die Poren ausfüllt. So ist es erklärlich, daß der Diffusionskoeffizient (Tab. 11) des undissoziierten Arzneistoffes in der Lipoidmembran viel größer ist als in der Polymethacrylatmembran. Unter sink-Bedingungen tritt keine nennenswerte Arzneistoffbindung im Bereich der Membran auf (130).

Tab. 11: Diffusionskoeffizienten des Carbutamid durch Polymethacrylat- bzw. Lipoidmembranen

$10^7 \cdot D_M \text{ (cm}^2\text{/Std)}$	
Membran	
Polymethacrylat	Lipoid
0,42	285

2. Poröse Membranen

2.1. Einfluß von Zuschlägen

Eine Steuerung der Diffusionsgeschwindigkeit sowohl undissoziiierter als auch dissoziierter Arzneistoffe ist möglich, wenn die polaren aber wasserunlöslichen, lipoidähnlichen Membranen (Celluloseäther, quartäre Polymethacrylate) durch Zuschläge hydrophiliert bzw. in ihrer Permeabilität durch Ausbildung von Poren variiert werden. Verschiedene Autoren und eigene Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Durchlässigkeit solcher Membranen nicht nur von der Dicke (13,57,117) und von der Art des Plastmaterials (5,6,95,115,132,133) sondern auch von Zuschlägen abhängig ist. Dabei spielen Weichmacher vom Typ Triacetin, Dibutylphthalat; wasserlösliche Zusätze, z.B. NaCl, Polyäthylenglykole, wasserlösliche Cellulosederivate (13,17-20, 101,117) und Pigmente wie Talk, TiO_2 (98) eine große Rolle.

Die quartären Derivate der Polymethacrylsäureester sind polarer als der Ester selbst. Polarität der verschiedenen Plaststrukturen und ihr Quellungsvermögen stehen im engen Zusammenhang und sind für ihre Durchlässigkeit von Bedeutung. Diese läßt sich durch Mischungen unterschiedlicher Plaste einstellen (60-63). Unseren Untersuchungen nach fördern vor allem hydrophile Zuschläge zum quartären Polymethacrylat (z.B. Polyäthylenglykole in steigender Menge bis zu 45%) nicht nur das Quellungsvermögen, sondern vor allem die Durchlässigkeit solcher Plaste und vergrößern dadurch exponentiell die Diffusionsrate der Wirkstoffe. Darüber hinaus übernehmen sie die Funktion eines Weichmachers*, der die Viskoelastizität der Membran erhöht.

*) Weichmacher (5,41,78) werden im allgemeinen in sehr geringer Konzentration zugesetzt oder in das Plastmolekül eingebaut (Mischpolimerisation).

Bei der Diffusion der Modellarzneistoffe durch quartäre Polymethacrylatmembranen mit steigendem Gehalt an Polyäthylenglykol werden Geraden erhalten wie sie für den Ablauf einer Reaktion nullter Ordnung typisch sind.

2.1.1 Chloramphenicoldiffusion

Bei der Chloramphenicoldiffusion steigt, entsprechend der Konzentration des Zuschlages in der Membran die Diffusionsgeschwindigkeit bis auf ein 266faches (bei 45% Polyäthylenglykol) an (Abb. 10 und Tab. 12).

Tab. 12: Diffusionsgeschwindigkeiten und Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten von Chloramphenicol in Abhängigkeit vom Gehalt an Polyäthylenglykol 1500 in der Polymethacrylatmembran
(Versuchsbedingungen: s. Abb. 10)

% PÄG 1500	v_D (mg/Std)	$10^3 \cdot k_D$ (cm/Std)	Beschleunigungsfaktor
0	0,07	0,29	1
15	0,46	1,74	6,5
30	4,50	17,00	63
45	19,0	71,80	266

Membranversuche mit 30% Polyäthylenglykolzuschlag bei verschiedenen pH-Bereichen zeigen, daß das Quellungsvermögen des Plasts durch Polyäthylenglykol unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration ist. Damit sind Diffusionsgeschwindigkeit und Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten in den pH-Bereichen von 1,3 bis 7,25 praktisch gleich (Tab. 13).

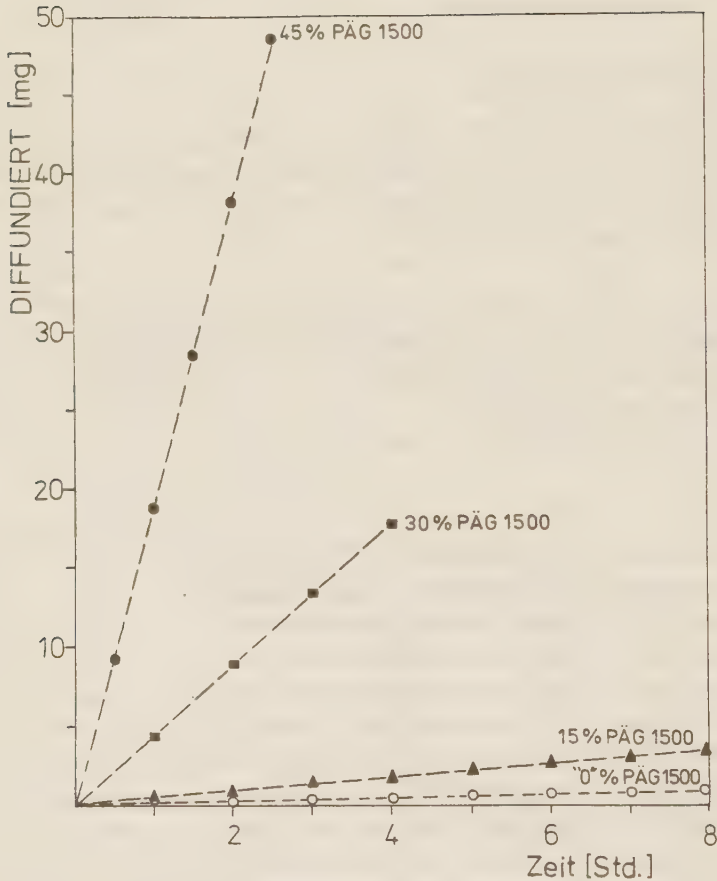


Abb. 10: Diffusionsgeschwindigkeiten von Chloramphenicol in Abhängigkeit vom Gehalt an Polyäthylenglykol in der Polymethacrylatmembran
Versuchsflüssigkeit: Phosphatpuffer (pH 7,25);
Ionenstärke = 0,1
Kompartiment I: $V_I = 100$ ml; Kompartiment II: $V_{II} = 1000$ ml
Membranfläche: 40 cm^2 ; Membrandicke: $0,15 \text{ mm}$
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$

Tab. 13: Diffusionsgeschwindigkeiten und Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten von Chloramphenicol in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration. Membranmaterial: Polymethacrylat enthaltend 30% Polyäthylenglykol 1500
(Versuchsbedingungen s. Abb. 10)

pH	v_D (mg/Std)	$10^3 \cdot k_D$ (cm/Std)
1,3	4,7	17,6
4,0	4,6	17,3
7,25	4,5	17,0

2.1.2 Carbutamiddiffusion

Im undissoziierten Zustand des Carbutamids (pH 4,0) läßt sich dessen Diffusionsgeschwindigkeit mit der des Chloramphenicols vergleichen (Abb. 11). Sowohl die Diffusionsgeschwindigkeit des Carbutamids wie die des Chloramphenicols nehmen mit steigendem Polyäthylenglykol-Gehalt exponentiell zu. Die größere Diffusionsgeschwindigkeit des Chloramphenicols ist vor allem mit der höheren Sättigungslöslichkeit zu erklären.

Die Diffusionsraten von Carbutamid sind ebenfalls konstant (Abb. 12 und 13), sie hängen aber von der Wasserstoffionenkonzentration ab: d.h. am geringsten bei pH 4,0 und am größten bei pH 7,25 (Tab. 14). Dieser Befund deutet darauf hin, daß die Membranen durch den Polyäthylenglykolzusatz ionendurchlässig werden. Sie verhalten sich nicht mehr wie eine Lipoidbarriere (s. Seite 26), sondern wie ein feinmaschiges Filter.

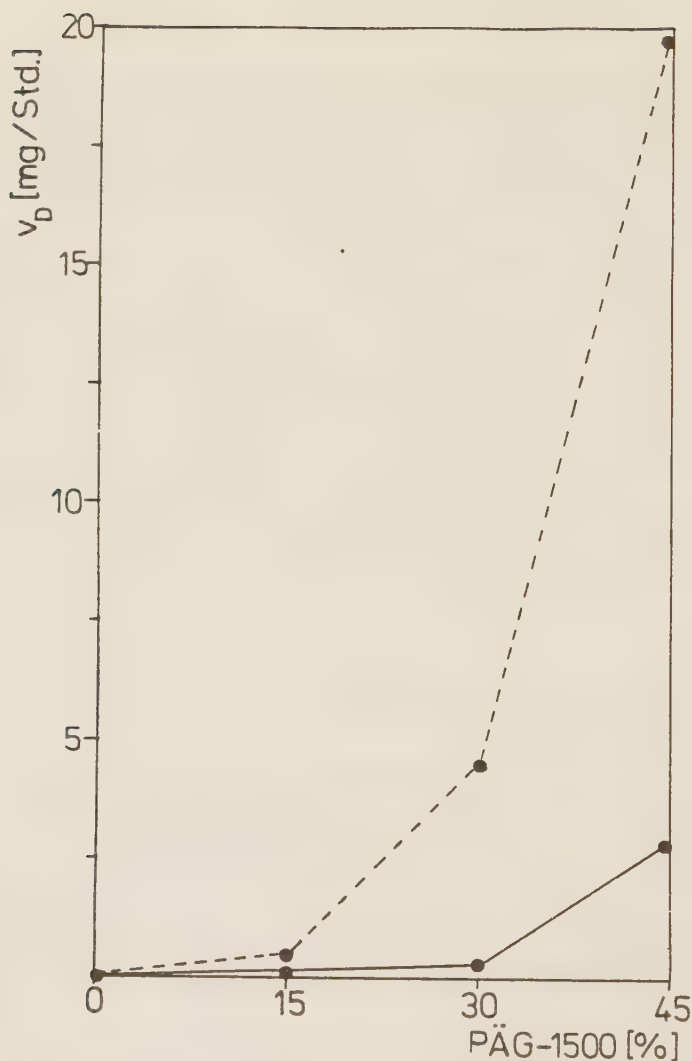


Abb. 11: Diffusionsgeschwindigkeiten von Chloramphenicol und Carbutamid in Abhängigkeit vom Polyäthylen-glykolgehalt in der Polymethacrylatmembran
Versuchsflüssigkeit: für Chloramphenicol - Phos-
phatpuffer (pH 7,25) für Carbutamid - Acetat-
puffer (pH 4,0); Ionenstärke = 0,1
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$
----- = Chloramphenicol
————— = Carbutamid

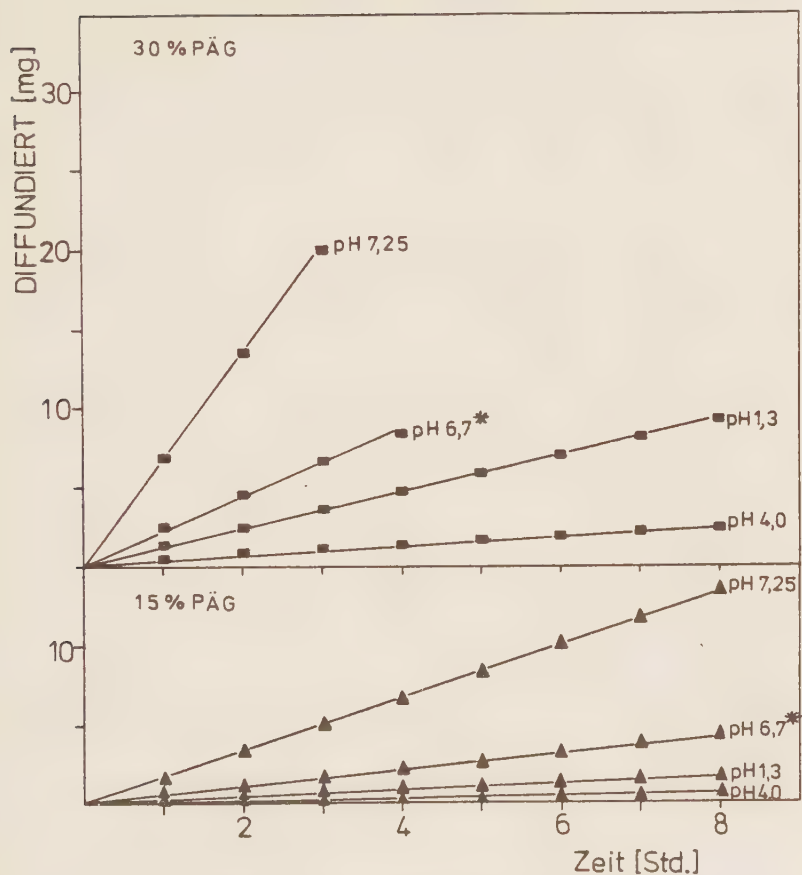


Abb. 12: Diffusionsgeschwindigkeiten von Carbutamid in Abhängigkeit vom Polyäthylenglykolgehalt (15 bzw. 30%) in der Polymethacrylatmembran
 Versuchsflüssigkeiten: Pufferzusammensetzung Abb. 3 u. 4
 pH 1,3; pH 4,0; pH 6,7* und pH 7,25; Ionenstärke = 0,1
 Kompartiment I: $V_I = 100$ ml; Kompartiment II: $V_{II} = 1000$ ml
 Membranfläche: 40 cm^2 ; Membrandicke: $0,15 \text{ mm}$
 Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$

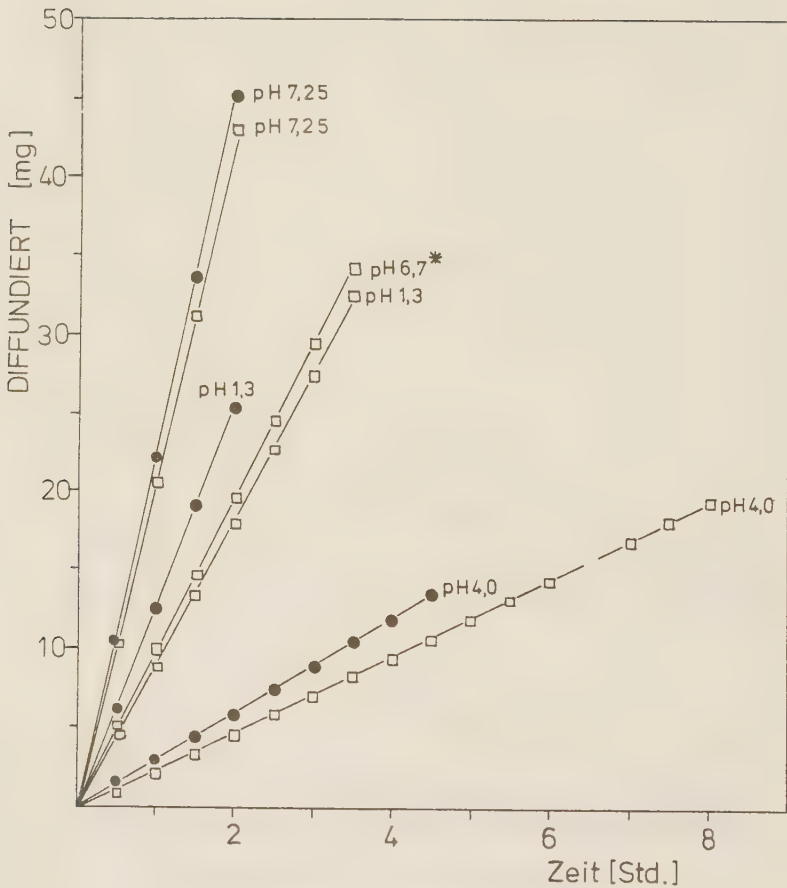


Abb. 13: Diffusionsgeschwindigkeiten von Carbutamid in Abhängigkeit vom Polyäthylenglykolgehalt (40 bzw. 45%) in der Polymethacrylatmembran
Versuchsbedingungen: s. Abb. 12

□ — □ = 40% Polyäthylenglykol
● — ● = 45% Polyäthylenglykol

Dabei steigen die pH-abhängigen Diffusionsgeschwindigkeiten bei Membranen mit einem Gehalt an 15 und 30% Polyäthylenglykol im gleichen Verhältnis an wie die jeweiligen Sättigungskonzentrationen, nämlich pH 4,0 : pH 1,3 : pH 6,7 : pH 7,25 wie etwa 1:4:9:29 (Tab. 14). Damit wird der Transportvorgang nicht mehr vom Verteilungskoeffizienten sondern von der pH-abhängigen Löslichkeit des Arzneistoffes geregelt.

Größere Abweichungen treten im pH-Bereich von 6,7 und 7,25 bei einem Gehalt von 40 bzw. 45% Polyäthylenglykol auf (Tab. 15). Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß in diesem Fall die Diffusionsgeschwindigkeit nicht allein von der Sättigungslöslichkeit bestimmt wird ($v_D = k_D \cdot F_M \cdot m_s/V$; s. Seite 6). Während bei Polyäthylenglykolzusätzen bis 30% die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten praktisch gleich und unabhängig vom pH-Wert sind, weichen die ermittelten k_D -Werte im pH-Bereich zwischen 6,7 und 7,25 bei höherem Polyäthylenglykolgehalt (40 u. 45%) deutlich ab von denen bei pH 1,3 und 4,0 (Tab. 15). Auf den Wert von pH 4,0 bezogen, sollte der Quotient $(k_{D_{pH_x}} / k_{D_{pH_4}})^*$ in allen pH-Bereichen gleich 1 sein wenn die Sättigungslöslichkeit den Membrantransport bestimmt. Dies trifft in etwa nur für die Membranen mit 15% bzw. 30% an Polyäthylenglykol zu. Bei Membranen mit einem höheren Gehalt an Polyäthylenglykol (40 u. 45%) zeigen sich mit zunehmender Wasserstoffionenkonzentration in pH-Bereichen größer als pH_i (Bildung von Anionen) starke Abweichungen, der Quotient ist kleiner als 1. Diese Abweichungen nehmen einerseits mit steigender Anionenkonzentration und andererseits mit steigendem Polyäthylenglykolgehalt der Membran zu (Tab. 15).

*) pH_x = pH-Wert des Versuchs.

Tab. 14: Sättigungslöslichkeiten (m_s), Diffusionsgeschwindigkeiten und Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten von Carbutamid in Abhängigkeit vom Polyäthylenglykolgehalt in der Polymethacrylatmembran bei unterschiedlichen Wasserstoffionenkonzentrationen (Versuchsbedingungen: s. Abb. 12)

pH	m_s/V (mg/ 10^3 ml)	Polyäthylenglykolgehalt in der Membran							
		15%		30%		40%		45%	
		v_D (mg/ Std)	10^3 k_D^{**} (cm/ Std)	v_D (mg/ Std)	10^3 k_D^{**} (cm/ Std)	v_D (mg/ Std)	10^3 k_D^{**} (cm/ Std)	v_D (mg/ Std)	10^3 k_D^{**} (cm/ Std)
1,3	2384	0,2	2,15	1,2	12,6	9,0	95	12,9	135
4,0	604	0,05	2,08	0,3	12,4	2,4	99,5	3,0	125
6,7*	5385	0,5	2,3	2,5	11,6	9,8	45,6	-	-
7,25	17472	1,66	2,3	6,7	9,4	21,0	30,0	22,0	31,5

*) s. Seite 5

**) k_D berechnet unter Bezug auf die Gesamtfläche ohne Berücksichtigung von Poren

Tab. 15: Quotienten aus den Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten (k_D) bei verschiedenen pH-Werten (pH_x) und der Diffusionsgeschwindigkeitskonstante bei pH 4,0 (k_{DpH_x} / k_{DpH_4})

pH	% dissoziiert	Polyäthylenglykolgehalt in der Membran			
		15%	30%	40%	45%
4,0	0	1	1	1	1
1,3	76 KATION	1,03	1,01	0,96	1,08
6,7*	89 ANION	1,10	0,94	0,45	-
7,25	97 ANION	1,10	0,77	0,3	0,25

Wir führen diese Verzögerung der Diffusion auf eine Ionenaustauschreaktion in der Membran zurück. Durch ein Auslaugen des Polyäthylenglykols welches in höherer Konzentration einen großen Anteil des Membrangerüst ausmacht, werden die Polymerketten offenbar auseinandergedrängt. Dadurch dürfte sich die Zahl der zugänglichen quartären Stickstofffunktionen vergrößern. Diese besitzen Ionenaustauscherfunktion (70)*. Dabei können mit zunehmendem Polyäthylenglykolgehalt steigende Mengen an Carbutamidanionen im Polymethacrylatgerüst zurückgehalten werden. Versuche mit einer Äthylcellulosemembran, ohne ionische Gruppen, enthaltend 45% an Polyäthylenglykol (Abb. 14) bestätigen die dargelegten Überlegungen: Die pH-abhängigen Diffusionsgeschwindigkeiten von ionischem und nicht ionischem Carbutamid lassen sich hierbei mit den entsprechenden Sättigungskonzentrationen korrelieren (Tab. 28, s. Seite 98) die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten sind praktisch gleich: $10^3 \cdot k_D$ (pH 1,3 = 42); (pH 4,0 = 41,7) und (pH 7,25 = 50,0) cm/Std. (Tab. 28). Große Polyäthylenglykolzusätze erhöhen also die Durchlässigkeit der Celluloseäthermembranen (bei allen pH-Werten gleichmäßig). Insgesamt zeigt sich, daß durch Zusatz von Polyäthylenglykol zu Lipoidbarrieren die Durchlässigkeit von hydrophilen Substanzen wie Ionen, ermöglicht wird. Dabei nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit mit steigendem Polyäthylenglykolgehalt exponentiell zu (Abb. 11).

*) Bei dem nichtionischen Chloramphenicol tritt dieser Effekt erwartungsgemäß nicht auf.

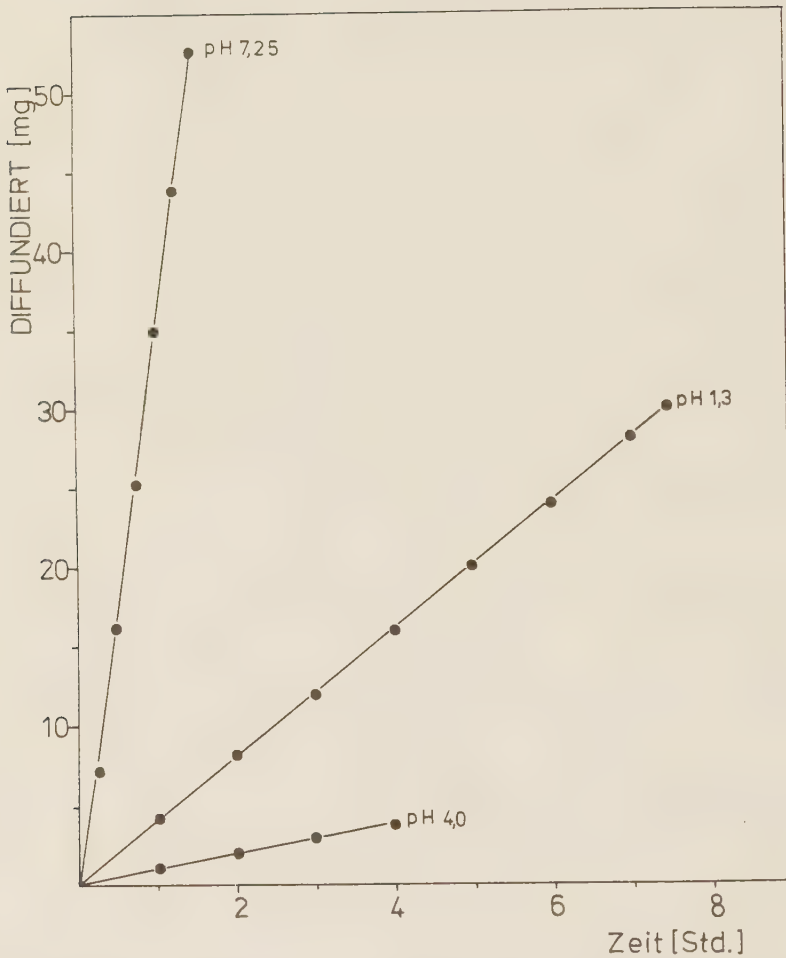


Abb. 14: Diffusionsgeschwindigkeiten von Carbutamid durch Äthylcellulosemembranen enthaltend 45% Polyäthylenglykol

Versuchsflüssigkeiten: Pufferzusammensetzung Abb. 3 u. 4
pH 1,3; 4,0 und 7,25; Ionenstärke = 0,1

Kompartiment I: $V_I = 100$ ml; Kompartiment II: $V_{II} = 1000$ ml

Membranfläche: 40 cm^2 ; Membrandicke: 0,21 mm

Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$

2.2 Filtermaterialien

Versuche mit Membranfiltern (permanent poröse Cellulosenitrat Membranen mit genormten Werten für Membrandicke $d_M = 0,105$ mm, Porenvolumen $V_p = 85\%$ und Porengröße $\varnothing = 0,1 \mu m$) bestätigen, daß sich zuschlaghaltige Membranen wie Filtermaterialien verhalten.

Auch hier bestehen die funktionellen Beziehungen zwischen Sättigungslöslichkeit* und Diffusionsgeschwindigkeit gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (Abb. 15, Tab. 16). Die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten sind praktisch gleich und unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Die Diffusionsgeschwindigkeiten durch die Cellulosenitratmembran wird also ausschließlich durch die Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffes bestimmt: die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten verhalten sich bei entsprechendem pH-Wert wie die Sättigungslöslichkeiten, also wie pH 4,0 : pH 1,3 : pH 7,25 wie 1:4:28 (Tab. 16). Im Gegensatz zu Polymethacrylat- und Äthylcellulosemembranen treten praktisch keine Quellungserscheinungen auf (Tab. 30 s. Seite 105). Die Diffusion durch solche permanent porösen Membranen entspricht ausschließlich einem Siebeffekt(10). Eine Arzneistoffpassage durch das Plastergüst findet wie bei den lipoidgetränkten Cellulosenitratmembranen praktisch (s. Seite 31) nicht statt (74,75).

*) Zur Erhaltung der Sättigungskonzentration in Kompartiment I werden Carbutamidpresslinge verwendet, um von einer konstanten Substanzoberfläche bei der Auflösung auszugehen

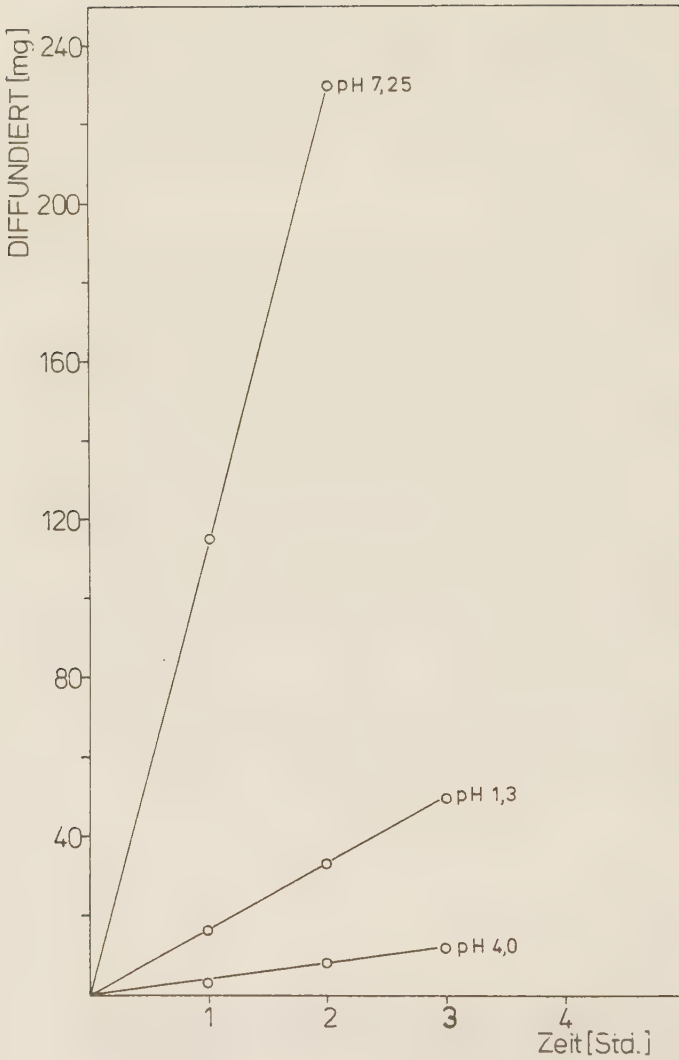


Abb. 15: Diffusionsgeschwindigkeiten von Carbutamid durch Cellulosenitratmembranen
Versuchsbedingungen: s. Abb. 14
Membrandicke: 0,105 mm

Tab. 16: Sättigungslöslichkeiten, Diffusionsgeschwindigkeiten und Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten von Carbutamid durch Cellulosenitratmembranen.
(Versuchsbedingungen s. Abb. 14)

pH	m_s/V (mg/10 ³ ml)	v_D (mg/Std)	10^3 k_D (cm/Std)	Verhältnisse der k_D	Quotient	
					$\frac{m_{s_{pH_X}}}{m_{s_{pH_4}}}$	$\frac{v_{D_{pH_X}}}{v_{D_{pH_4}}}$
1,3	2384	16,9	177	1,04	3,95	4,1
4,0	604	4,1	170	1	1	1
7,25	17472	115	165	0,97	29,0	28,0

3. Beziehung zwischen Membranstruktur und Diffusionsgeschwindigkeit

3.1 Zusatz von Polyäthylenglykol

Die Arzneistoffdiffusion durch Lipoid- bzw. lipoidähnliche Membranen (Polymethacrylatmembranen ohne Zusätze) unterliegt den Gesetzen der nicht-ionischen Diffusion und wird vom Anteil an undissoziiertem Arzneistoff und von seinem Verteilungskoeffizienten-Membran/Wasser bestimmt (s. Seite 94). Durch Zusatz von hydrophilem Polyäthylenglykol verändert sich die interne Anordnung der Makromoleküle im Membrangerüst. Der lipophile Lackfilm wird nach Herauslösen des Polyäthylenglykols aufge-lockert (35,84) und porös.

Die Freigabeuntersuchungen von Polyäthylenglykol aus dem Lackfilm zeigen, daß auch bei hoher Konzentration (45%) des Polyäthylenglykol bereits nach 10 Minuten praktisch vollständig aus der quartären Polymethacrylatmembran herausgelöst war, unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration des wäßrigen Mediums (s. Seite 109).

Versuche zur Wasseraufnahmefähigkeit der Membranen zeigen, daß nicht nur polyäthylenglykoläquivalente Mengen an Wasser aufgenommen („Substitutionswasser“), sondern zusätzliche Wassermengen in das Membrangerüst eingelagert werden („Quellungswasser“) (Abb. 16). Aus der Abb. 16 geht hervor, daß das zusätzlich zum „Substitutionswasser“ aufgenommene „Quellungswasser“ mit dem Anteil an Polyäthylenglykol in der Membran ansteigt. Auch die Äthylcellulosemembran nimmt über das „Substitutionswasser“ hinaus „Quellungswasser“ auf, allerdings in nicht so hohem Ausmaß wie die Polymethacrylatmembranen (Tab. 30 s. Seite 105). Dieses Verhalten könnte auch die geringere Diffusionsgeschwindigkeit vom Arzneistoff durch die Äthylcellulosemembran erklären (s. Seite 52).

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen lassen nach Herauslösen von Polyäthylenglykol aus der Membran Poren entstehen. Dabei wird als Vergleich das permanent poröse Cellulosenitratfilter mit gleichmäßigerer Porenstruktur (Abb. 17) herangezogen. Im Falle der Polymethacrylatmembranen wirkt sich ein 15%-iger Gehalt an Polyäthylenglykol auf die Membranstruktur praktisch nicht aus (Abb. 18 u. 19a). Ansteigender Gehalt an Polyäthylenglykol lockert aber das Gerüst auf (Abb. 19b u. 19c). Nach Herauslösen des hydrophilen Polyäthylenglykols wird die Membran porös bzw. rissig (Abb. 20 a/c). Ähnliche Bilder ergeben sich für polyäthylenglykolhaltige Äthylcellulosemembranen. Auch hier wird deutlich, daß nach Herauslösen des Zuschlags Poren entstehen (Abb. 21 a u. b).

Durch die mit steigendem Polyäthylenglykol-Gehalt zunehmende Heterogenität der Membran verändern sich die Transportbedingungen: Sowohl der undissoziierte als auch der dissoziierte Arzneistoff können jetzt wie beim Membranfilter durch die entstandenen Poren diffundieren, dabei spielen weder Verteilungskoeffizient Membran/Wasser noch Dissoziationsgrad des Arzneistoffes eine Rolle: der Diffusionsvorgang wird ausschliesslich durch die Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffes bestimmt. Je größer der gelöste Anteil um so mehr kann durch die Poren transportiert werden, unabhängig, ob dieser ionisiert oder nicht-ionisiert vorliegt. Die Gesetze der nicht-ionischen Diffusion treffen also nicht mehr zu.

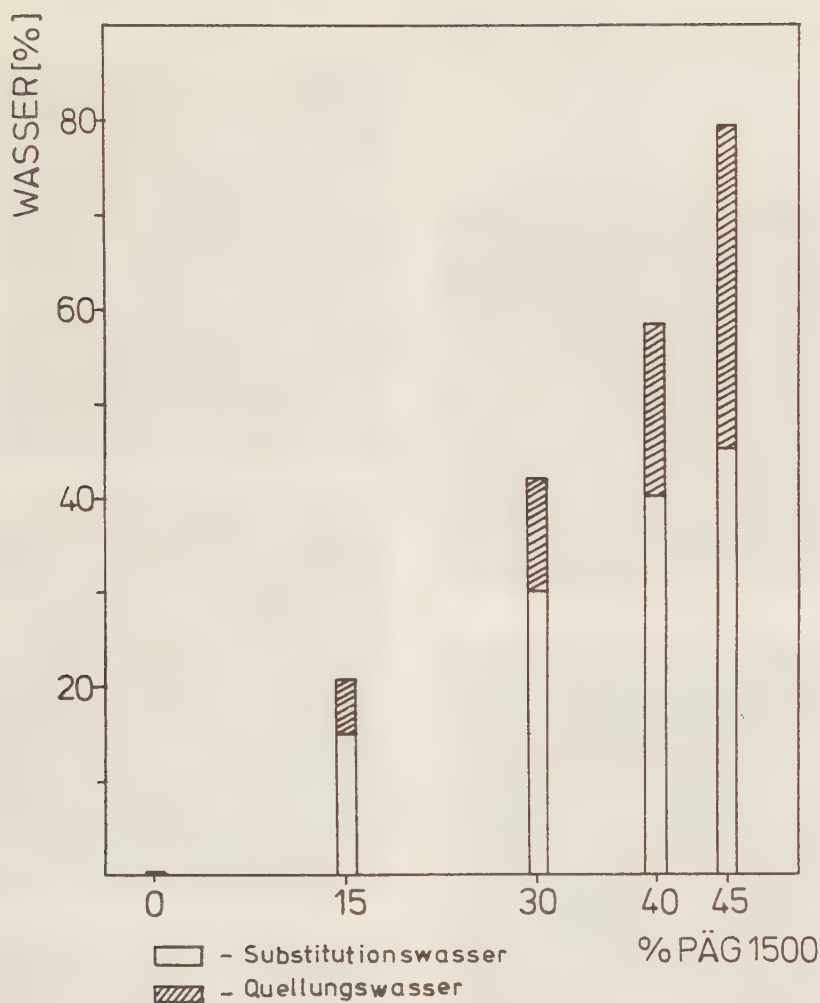


Abb. 16: Wassergehalt der gequollenen Polymethacrylatmembranen in Abhängigkeit vom Polyäthylenglykolgehalt
Versuchstemperatur: $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$; Quellzeit: 2 Stunden

Abb. 17 - 21: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen
(640 - 670fache Vergrößerung)



Abb. 17: Cellulosenitrat Membranen (permanent poröse Membranen, mittlerer Porendurchmesser = $0,1 \mu\text{m}$)

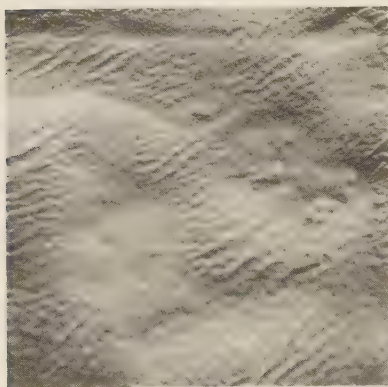
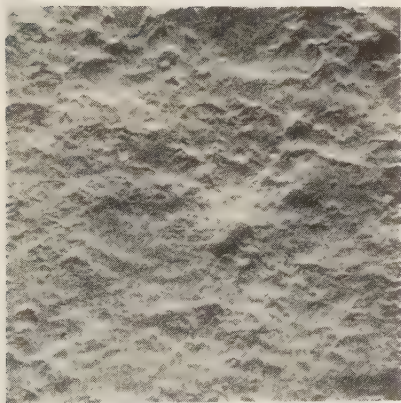


Abb. 18: Quartäre Polymethacrylatmembranen (Zuschlagfrei)

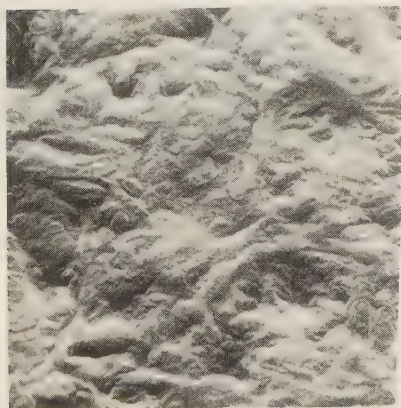
Abb. 19: Quartäre Polymethacrylat Membranen mit Polyäthylenglykol-zusatz



a) 15% Polyäthylenglykol 1500

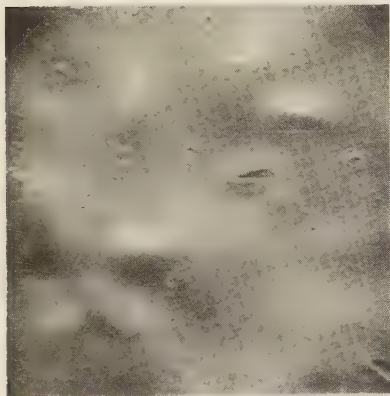


b) 30% Polyäthylenglykol 1500



c) 45% Polyäthylenglykol 1500

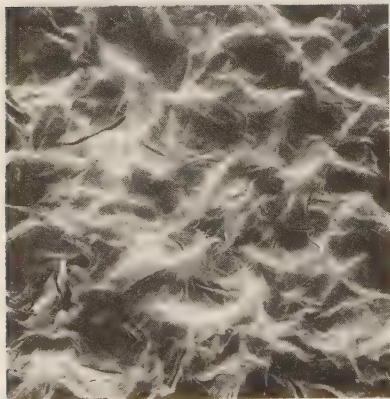
Abb. 20: Quartäre Polymethacrylat Membranen
nach Herauslösung des
Polyäthylenglykolzu-
satz



a) herausgelöst 15%tiger
Polyäthylenglykolzusatz



b) herausgelöst 30%tiger
Polyäthylenglykolzusatz

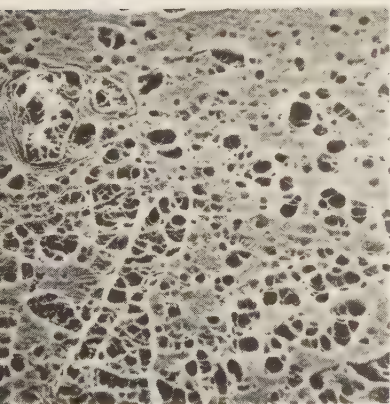


c) herausgelöst 45%tiger
Polyäthylenglykolzusatz

Abb. 21: Äthylcellulosemem-
branen



a) 45% Polyäthylenglykol 1500



b) Polyäthylenglykol heraus-
gelöst

3.2 Membrantypen

Mit Hilfe der Permeabilitätskonstanten ($P_D = k_D \cdot d = \text{cm}^2/\text{Std}$) ist es möglich, die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten des Carbutamid bzw. des Chloramphenicol durch verschiedene Membrantypen, unabhängig von der Dicke der Membran zu vergleichen. Im Falle der Chloramphenicoldiffusion durch Polymethacrylatmembranen, erhöhen sich die Permeabilitätskonstanten mit steigendem Gehalt an Polyäthylenglykol (bis zu 45%) (Abb. 22a). Die Untersuchungen von Carbutamid zeigen deutlich, in welchem starkem Ausmaß sich der Gehalt an Polyäthylenglykol in Polymethacrylat- und Äthylcellulosemembranen auswirkt. Die Permeabilität der zuschlaghaltigen Membranen wird nur noch vom Filtermaterial übertroffen (Abb. 22b). Unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration zeigen Membranen aus Cellulosenitrat (permanent porös) und quartäre Polymethacrylate mit 45% Polyäthylenglykol die höchste Permeabilitätskonstante ($P_D = 18$ bzw. $20 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{Std}$). Im Falle der Äthylcellulose wird dieser Wert auch bei sehr hohem Zusatz an Polyäthylenglykol (45%) nicht erreicht ($P_D = 9,36 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{Std}$). Dieses Verhalten könnte durch die geringere Quellung der Äthylcellulosemembran erklärt werden (Tab. 30; s. Seite 105) (114). Insgesamt zeigt sich, daß zwar die Diffusionsgeschwindigkeit durch poröse Membranen der Sättigungslöslichkeit von Arzneistoffen direkt proportional ist, daß aber die Permeabilitätskonstanten von den Eigenschaften der Arzneistoffe und dem Membranmaterial praktisch nicht beeinflusst werden. Entscheidender Parameter für die gezielte Beeinflussung der Permeabilität ist die Menge der Zuschläge.

Zusatz von Polyäthylenglykol zur Polymethacrylatmembran gibt in Abhängigkeit von der Konzentration des Zuschlags sehr unterschiedliche Bilder: bei einem Gehalt von 40% bzw. 45% des hydrophilen Polymers sind die Permeabilitätskonstanten sehr groß. Sie entsprechen der des Membranfilters. Diese Aussage trifft allerdings nur zu für den sauren pH-Bereich. Bei einem pH von 7,25 vermindert sich das Permeabilitätsvermögen des Carbutamids

drastisch durch Ionenbindung ($P_D = 3,7 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{Std}$). Bei Polyäthylenglykolyzusätzen bis 30% sind die Permeabilitätskonstanten von der Wasserstoffionenkonzentration unabhängig und kleiner.

Bei einem Vergleich von Carbutamid und Chloramphenicol sind entsprechend den relativen Diffusionskoeffizienten im wäßrigen Milieu und den Diffusionskoeffizienten im zuschlagfreiem Kunststoff auch die Permeabilitätskonstanten nährungsweise gleich. Dies trifft bei den Polymethacrylatmembranen allerdings nur bis zu einem Gehalt von 30% an Polyäthylenglykol zu. Für die stärkere Differenzierung bei höherem Gehalt an Polyäthylenglykol (45%) in Polymethacrylatmembranen könnten die unterschiedlich lipophilen Eigenschaften der Arzneistoffe (s. Seite 23) verantwortlich sein.

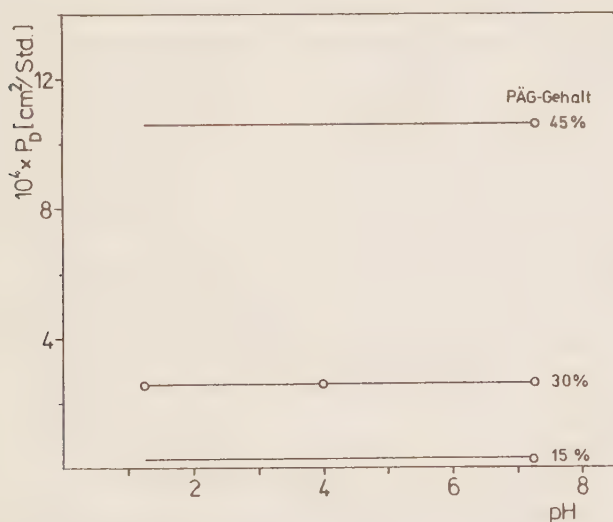


Abb. 22 a: Permeabilitätskonstanten von Chloramphenicol durch Polymethacrylatmembranen mit unterschiedlichem Polyäthylenglykolgehalt in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

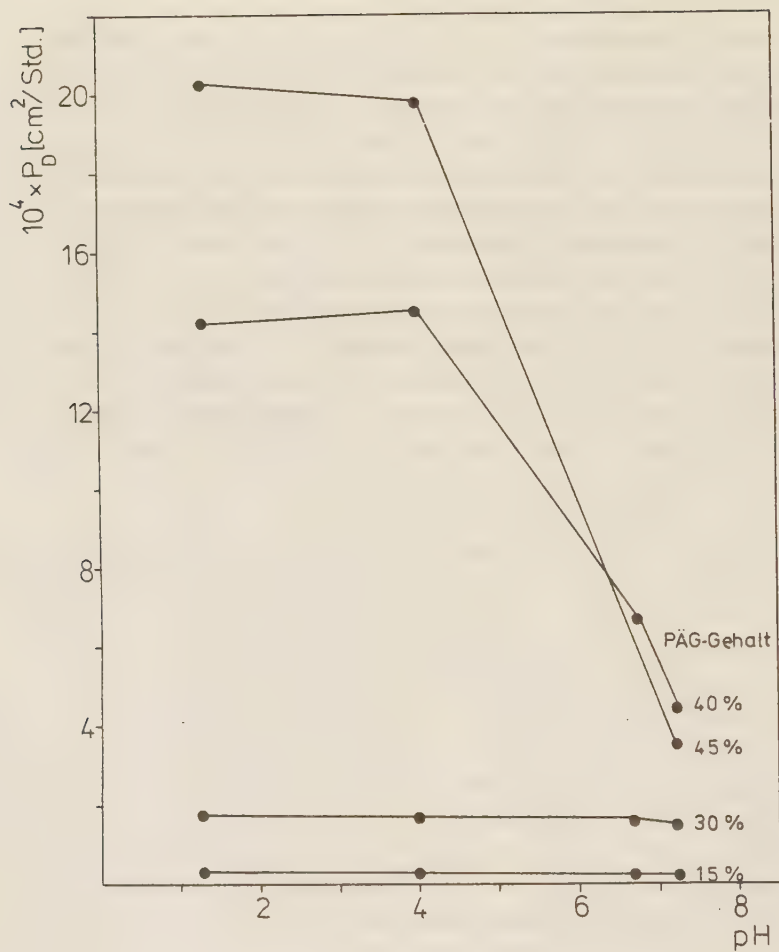


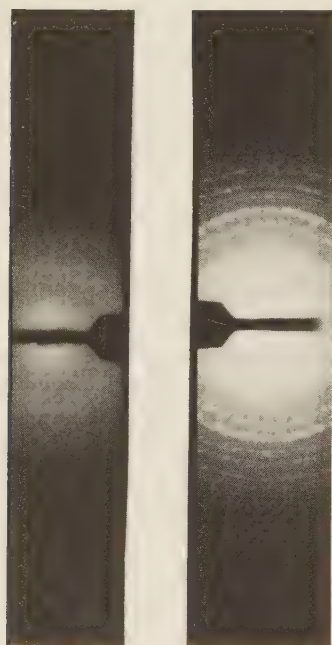
Abb. 22 b: Permeabilitätskonstanten von Carbutamid durch Polymethacrylatmembranen mit unterschiedlichem Polyäthylenglykolgehalt in Abhängigkeit von Wasserstoffionenkonzentration

III. Freisetzungsgeschwindigkeiten von Arzneistoffen aus Depotarzneiformen

Die als Membranmaterialien verwendeten Polymeren finden sowohl zur Einbettung (15,21,22,23,64,73,138) bzw. Umhüllung von Arzneistoffen oder deren Zubereitungen (7,60 - 63,73, 108,109) Verwendung. Dabei entstehen Matrixtabletten bzw. Mikrokapseln. Mit beiden Präparationen kann die Arzneistoffliberation verzögert werden. In beiden Fällen diffundiert der Arzneistoff durch die Polymethacrylatbarriere. Die Art der Herstellung ist dabei für die Freisetzungskinetik von entscheidender Bedeutung: So können feste Lösungen (12) des Arzneistoffes oder Sorbate im Plast entstehen, bei denen ein geringer Wirkstoffanteil in einer größeren Menge der porenlosen Matrix gelöst oder sorbiert ist (Einbettungspräparate). Im Falle von Mikrokapseln (Umhüllungspräparate) fungiert das Plastmaterial als Membran, d.h. ein größerer Mengenanteil der arzneistoffhaltigen Zubereitungen (Pellets) ist von einer viel geringeren Menge des Hilfsstoffes umhüllt.

1. Einbettungspräparate

Der Arzneistoff (Carbutamid bzw. Chloramphenicol) wird mit der Polymethacrylatsubstanz in Aceton gelöst. Das Lösungsmittel dunstet ab; das harte, glasartige bzw. spröde Produkt wird zerkleinert und in Siebfractionen (< 100 μm ; 100 bis 160 μm ; 160 bis 315 μm ; 315 bis 800 μm) aufgeteilt. Matrix und Arzneistoff bilden dabei eine feste Lösung (verhältnis Arzneistoff/Hilfsstoff 20:80). Wie aus den Röntgenbeugungsuntersuchungen hervorgeht (Abb. 23), liegt dabei der Arzneistoff in amorpher Form vor.



- a -

- b -

Abb. 23: Röntgenbeugungsaufnahmen von Carbutamid/
Polymethacrylatzubereitungen (20 : 80)

a) Feste Lösungen, Granulat

b) Mischung

Ähnliches dürfte auch für die Sorbate zutreffen. Das Freisetungsverhalten aus solchen Präparaten unterscheidet sich grundsätzlich vom Freisetungsverhalten der Arzneistoffe aus Mikrokapseln (11). Eine kontinuierliche Freisetzung nach nullter Ordnung ist über einen längeren Zeitraum erwartungsgemäß nicht zu erreichen. Dieses ist nur aus Mikrokapseln mit porösem Hüllmaterial möglich (s. Seite 71 u. 81). Die nachfolgenden Ergebnisse legen dar, in welcher Weise und in welchem Ausmaß sich Korngröße der Präparate sowie Wasserstoffionenkonzentration der Freigabeflüssigkeit auswirken*: Die Diffusion des Arzneistoffes aus den sphärischen, nicht porösen Partikeln (88,89) ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung. Sie erfolgt in den ersten drei Stunden rasch aus den äußeren Schichten der Granulartikel. Im weiteren Zeitverlauf (8 Stunden) ist die Diffusion aus dem Inneren der Partikel viel langsamer (Abb. 24). Damit kann für die Interpretation des Freigabeverlaufs während der ersten 4-6 Stunden eine Näherung des 2. FICK'sche Gesetz** (Quadratwurzelgesetz nach HIGUCHI) (46,47,69,73) zugrunde gelegt werden (Abb. 25, Abb. 27 und Abb. 28):

*) Die Untersuchungen werden im SARTORIUS-Lösemodell, (s. Seite 107) unter sink-Bedingungen durchgeführt

**) Unter sink-Bedingungen läßt sich der Kurvenverlauf während der Anfangsmeßzeiten (4-6 Stunden) mit Gleichung 1 bzw. 2 folgendermaßen beschreiben:

$$\frac{M}{M_{\infty}} = \frac{2n F}{n V} \sqrt{\frac{D}{\pi}} \sqrt{t} \quad \text{Gl. 1}$$

bzw. nach Substitution von $F = 4 \pi r^2$ und $V = 4/3 \pi r^3$

$$\frac{M}{M_{\infty}} = \frac{6}{r} \sqrt{\frac{D}{\pi}} \sqrt{t} \quad \text{Gl. 2}$$

M = freigesetzte Menge in mg

M_{∞} = gesamteingesetzte bzw. -freigesetzte Arzneistoffmenge

n = Zahl der Partikel pro eingesetztes Gewicht (= 500 mg)

D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in der Matrix

t = Zeit in Stunden

F = Fläche eines Partikels vom Radius

V = Volumen eines Partikels

r = Radius eines Partikels

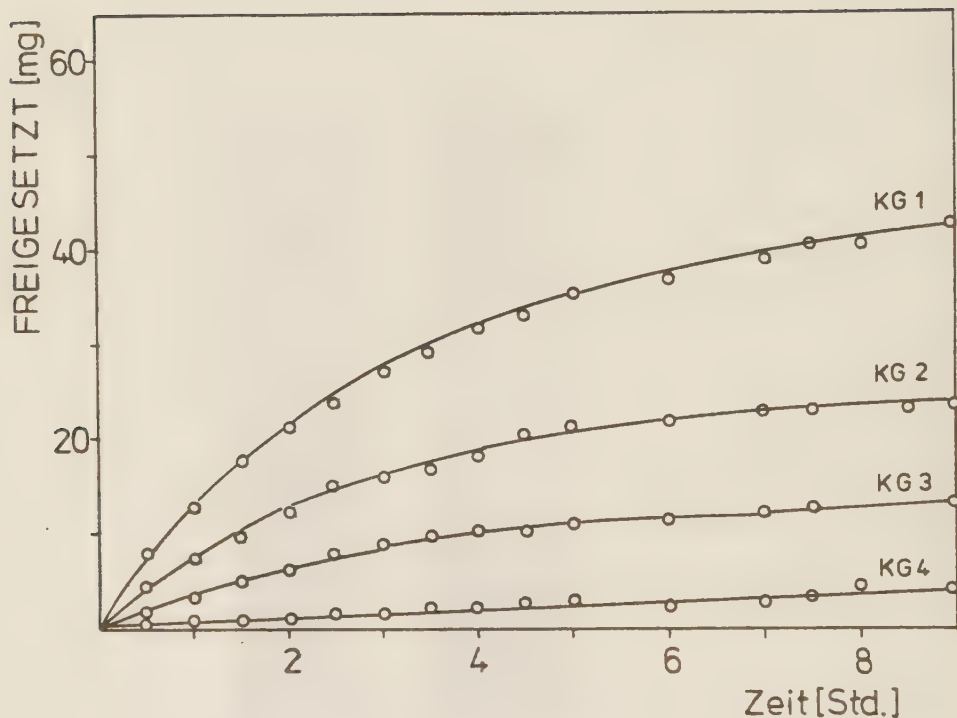


Abb. 24: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Polymethacrylatgranulate mit verschiedenen Korngrößen:
KG 1 (< 100 μm); KG 2 (100 - 160 μm); KG 3 (160 - 315 μm); KG 4 (315 - 800 μm)
Freigabeflüssigkeit: 0,1 N HCL (pH 1,3); Ionenstärke = 0,1
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^\circ\text{C}$

Bei Auftragung der Quotienten von freigesetzter (bis zu etwa 50%) und gesamter Arzneistoffmenge gegen $\sqrt{t}$ werden Geraden erhalten. Ihre Steigung erlaubt die Charakterisierung der Freisetzungsgeschwindigkeit allerdings nur in den ersten vier Stunden.

1.1 Korngröße

Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 25 u. Abb. 26) geht hervor, in welchem hohem Ausmaß die Geschwindigkeit der Carbutamid-liberation aus der Polymethacrylatmatrix von der Partikelgröße der Granulatkörner abgänglich ist: Je kleiner deren Größe bzw. je größer die spezifische Oberfläche des Granulats, desto rascher erfolgt die Freigabe des Arzneistoffes (26). Bei Auftragung der Steigungen gegen die spezifischen Oberflächen der Granulatpartikel bestätigt sich, daß Oberfläche ($F_{\text{ges.}}$) und Steigung (S) direkt proportional sind. Eine Proportionalität zwischen Steigung und dem reziproken Wert des durchschnittlichen Radius der Granulatkörner (Gl. 2) ist allerdings nicht so eindeutig, da die Radien der einzelnen Granulatpartikel innerhalb einer Siebfraktion stärker streuen und die Partikel nicht rund sind (Abb. 26).

1.2 Wasserstoffionenkonzentration der Freigabeflüssigkeit

Die Carbutamiddiffusion aus der porenlosen Polymethacrylatmatrix erfolgt anders als beim Vorliegen von Membranbarrieren (s. Seite 25), nämlich unabhängig vom pH-Wert und unabhängig vom Arzneistoff/Plast-Verteilungskoeffizienten.

Die Arzneistoffliberation findet sowohl bei stark saurer als auch bei alkalischer Reaktion der Freigabeflüssigkeit statt (Abb. 27 u. Abb. 28). Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist unter den gewählten Versuchsbedingungen bei einem pH von 7,45 allerdings etwas größer als im sauren Bereich (pH 4,0 und pH 1,3). Dies könnte mit der unterschiedlichen Quellung der Polymethacrylatmatrix zusammenhängen (73) die im alkalischen Bereich am größten

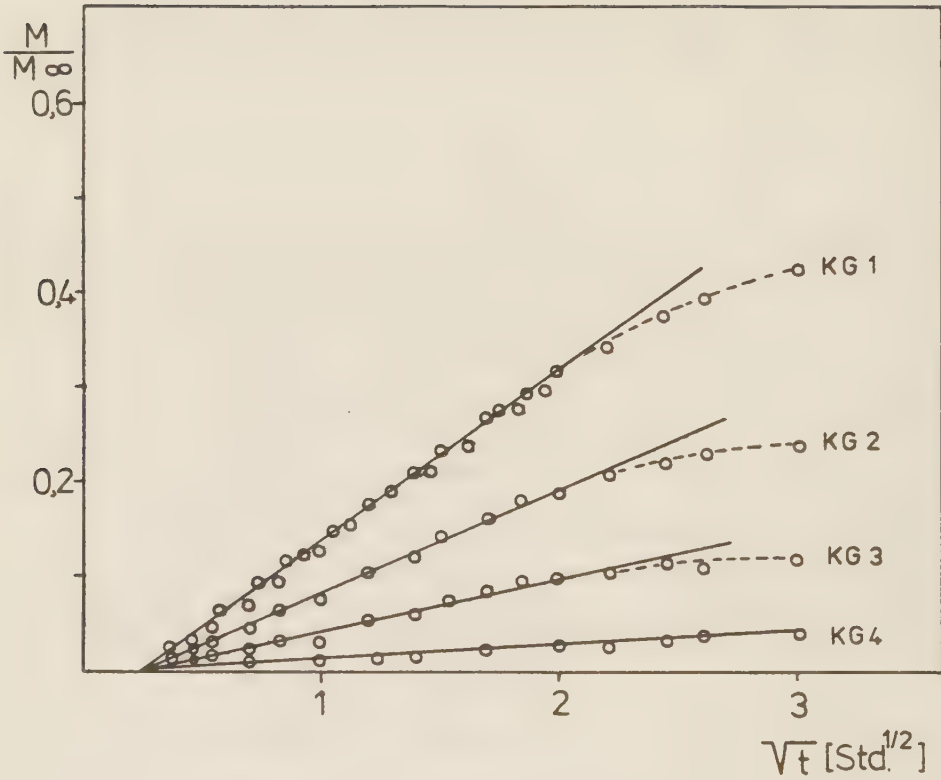


Abb. 25: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Polymethacrylatgranulaten mit verschiedenen Korngrößen (s. Abb. 24) als Funktion von $\sqrt{t}$
Versuchsbedingungen: s. Abb. 24

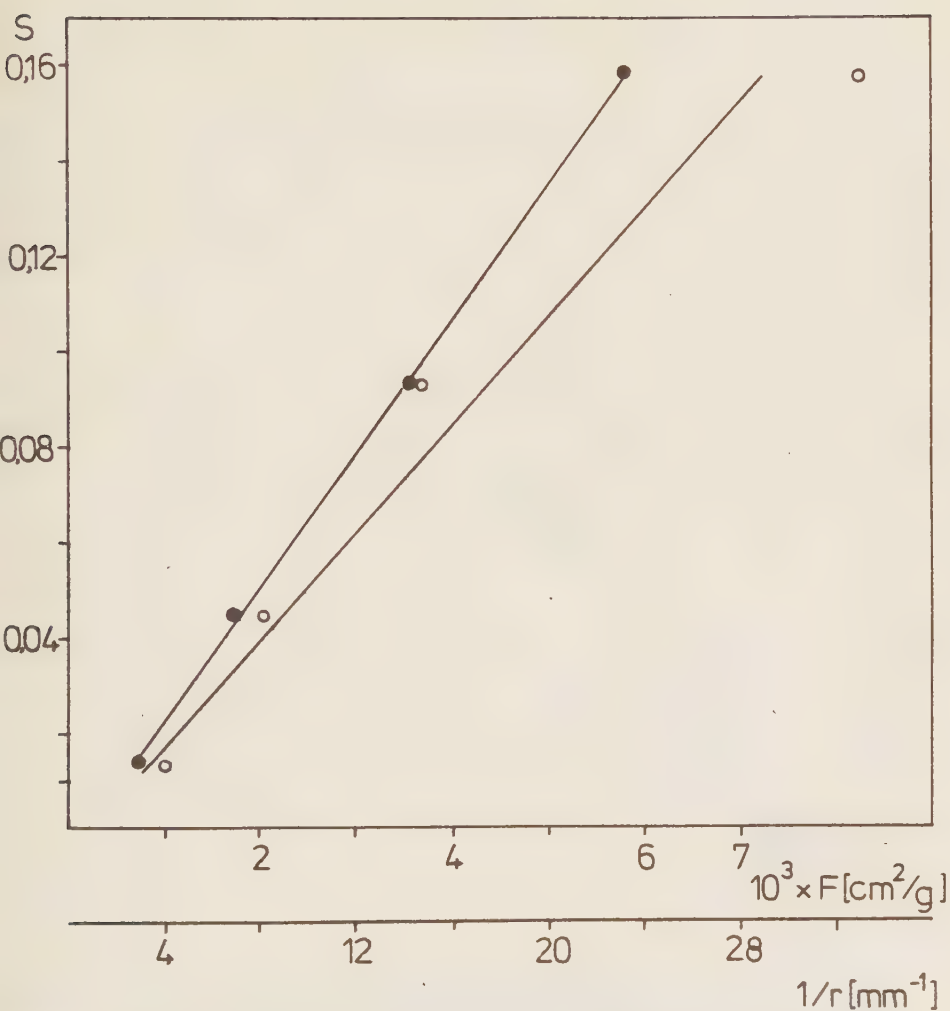


Abb. 26: Freisetzungsgeschwindigkeit von Carbutamid (Steigungsgeraden) in Abhängigkeit von der spezifischen Oberfläche sowie vom Radius der Granulatkörner

- = spezifische Oberfläche (cm^2/g)
- = reziproker Wert des mittleren Radius

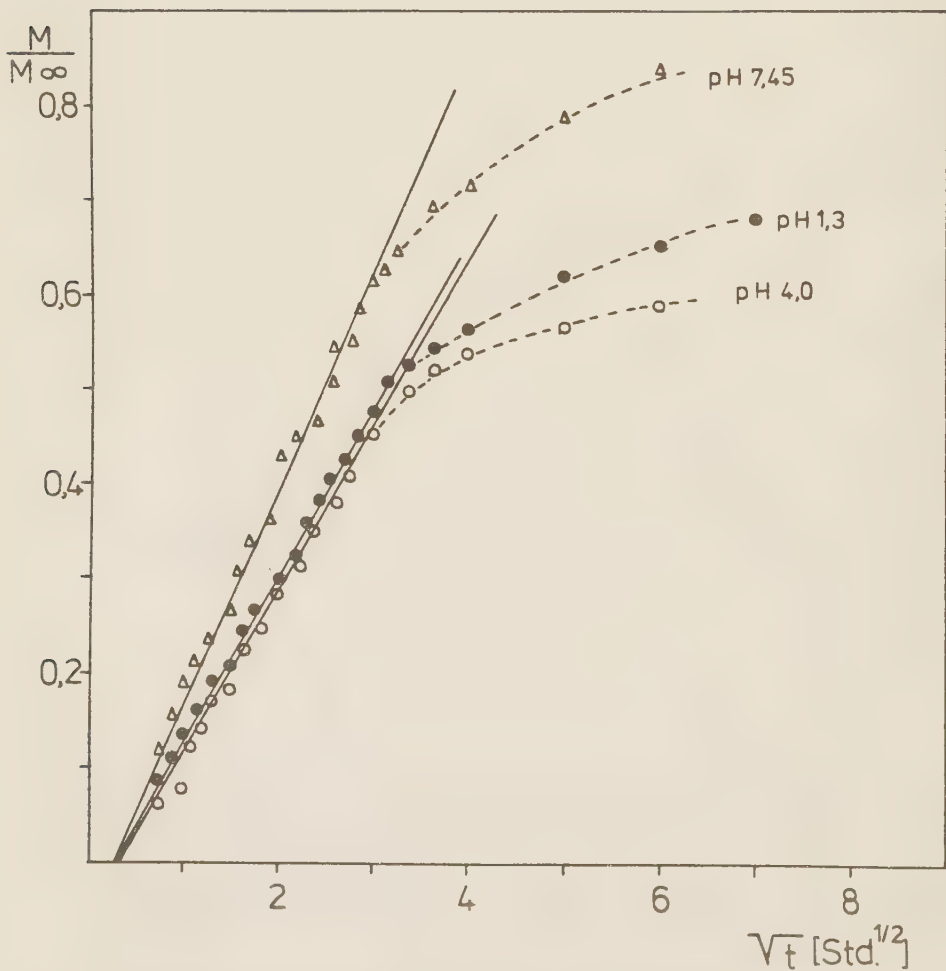


Abb. 27: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Polymethacrylatgranulaten (Korngröße $< 100 \mu\text{m}$) als Funktion von $\sqrt{t}$ Freigabeflüssigkeiten: Pufferzusammensetzung s. Abb. 3 u. 4 pH 1,3; pH 4,0; pH 7,45; Ionenstärke = 0,1 Versuchstemperatur: $39 \pm 10^\circ\text{C}$

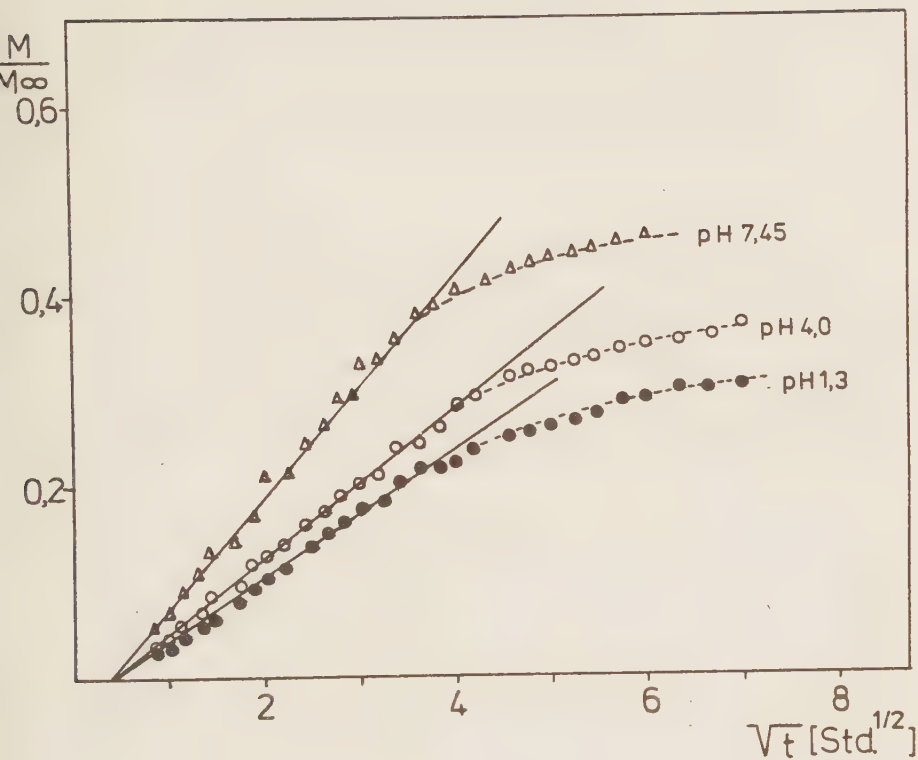


Abb. 28: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Polymethacrylatgranulaten (Korngröße 100 bis 160 μm) als Funktion von $\sqrt{t}$
Versuchsbedingungen: S. Abb. 27

ist. Durch Auflockerung der Polymethacrylatmatrix wird die Diffusion des Carbutamids offensichtlich erleichtert. Darüber hinaus spielt die Art der Präparation* eine wesentliche Rolle (73). Damit wird durch Entwicklung von Einbettungspräparaten zwar keine konstante Freisetzung erreicht, die Arzneistoffabgabe ist aber auch bei dissoziierenden Arzneistoffen weitgehend pH-unabhängig und läßt sich durch die Partikelgröße leicht steuern.

2. Umhüllungspräparate

Anders als bei den Einbettungspräparaten gelten für die mit porösem Hüllmaterial überzogenen Pellets (Mikrokapseln) die durch Membranversuche aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten (45). So ist für die Arzneistoffliberation aus solchen Mikrokapseln wie für die Membrandiffusion das 1. FICK'sche Gesetz gültig**. Die Freigabe verläuft dabei nach einer Reaktion nullter Ordnung, da im Inneren der Pellets eine gesättigte Arzneistofflösung vorliegt.

Aus den nachfolgenden Untersuchungen geht hervor, daß die Arzneistoffliberation aus solchen umhüllten Präparaten gezielt zu steuern ist. Das Ausmaß der Retardierung entspricht dabei erwartungsgemäß der Zusammensetzung und der Dicke der Umhüllungsschicht. Im Falle amphoterer Wirkstoffe (Carbutamid) ist sie am langsamsten im isoelektrischen Bereich des Arzneistoffes. Der besseren Löslichkeit im sauren und alkalischen Bereich korrespondiert raschere Freisetzung. Diese Tendenz ist unabhängig

*) Sorption von Carbutamid aus wäßriger Lösung (pH 4,0) durch Polymethacrylatgranulat (Partikelgröße 150 -300 μm)

**) Entsprechend Seite 22 gilt:

$$k_F = \frac{D_F \cdot VK}{d_F}$$

k_F = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante

D_F = Diffusionskoeffizient der Arzneistoffmoleküle im Hüllmaterial

d_F = Dicke der Polymethacrylathülle

VK = Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes zwischen Hüllmaterial/ wäßriger Freigabeflüssigkeit

von der Art, Dicke und Permeabilität der Membranen und gilt auch für die zuschlagfreien Überzüge. Da diese - technisch bedingt - sich nicht völlig gleichmäßig auftragen lassen, verhalten sie sich - zu einem Teil - wie poröse Membranen (s. Seite 32). Für die Steuerung der Arzneistoffliberation spielen Wandstärke und Permeabilität der Membran eine entscheidende Rolle. Durch Zuschläge zu den begrenzt quellbaren Hüllmaterialien lassen sich, wie bei der Membrandiffusion, konstante Freisetzungsraten über einen therapeutisch notwendigen Zeitraum erzielen.

2.1 Zuschlagfreie Überzüge

Arzneistoffhaltige Zuckerkügelchen (Pellets^{*}) werden mit verschiedenen Mengen von quartärem Polymethacrylat, gelöst im Aceton/ Isopropanolgemisch, im Wirbelbettsprühverfahren (14, 24, 106, 128, 137) überzogen. Dabei entstehen Mikrokapseln, deren unterschiedliche Überzugsdicken (Berechnung s. Seite 107) und Gesamtoberfläche ($F_{ges.}^{**}$) der aufgesprühten Lackmenge entspricht (Tab. 17).

Tab. 17 : Beziehung zwischen aufgetragener Lackmenge, Schichtdicke ($\bar{d}$), Oberfläche ($F_{ges.}$), Freisetzungsgeschwindigkeiten (v_F) und Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten (k_F) der Carbutamidmikrokapseln (MK) bei pH 1,3 (Versuchsbedingungen siehe Abb. 29)

MK mit Polymethacrylatüberzügen	Lackmenge von 1 g MK (g)	Schichtdicke $\bar{d}$ (mm)	Oberfläche (cm^2) $F_{ges.}$ von 700mg MK***	v_F (mg/Std)	$10^3 \cdot k_F$ (cm/Std)
S_1	0,086	0,086	14,71	1,8	51,3
S_2	0,13	0,106	14,05	1,4	41,8
S_3	0,16	0,127	13,07	1,15	36,9

) Der Arzneistoff wird aus organischer Lösung auf die Zuckerkügelchen aufgebracht (s. Seite 106)

*) $F_{ges.}$ - Parameter zu ihrer Berechnung siehe Anhang 2, s. Seite 117

**) 700 mg Mikrokapseln entsprechen 100 mg Arzneistoff

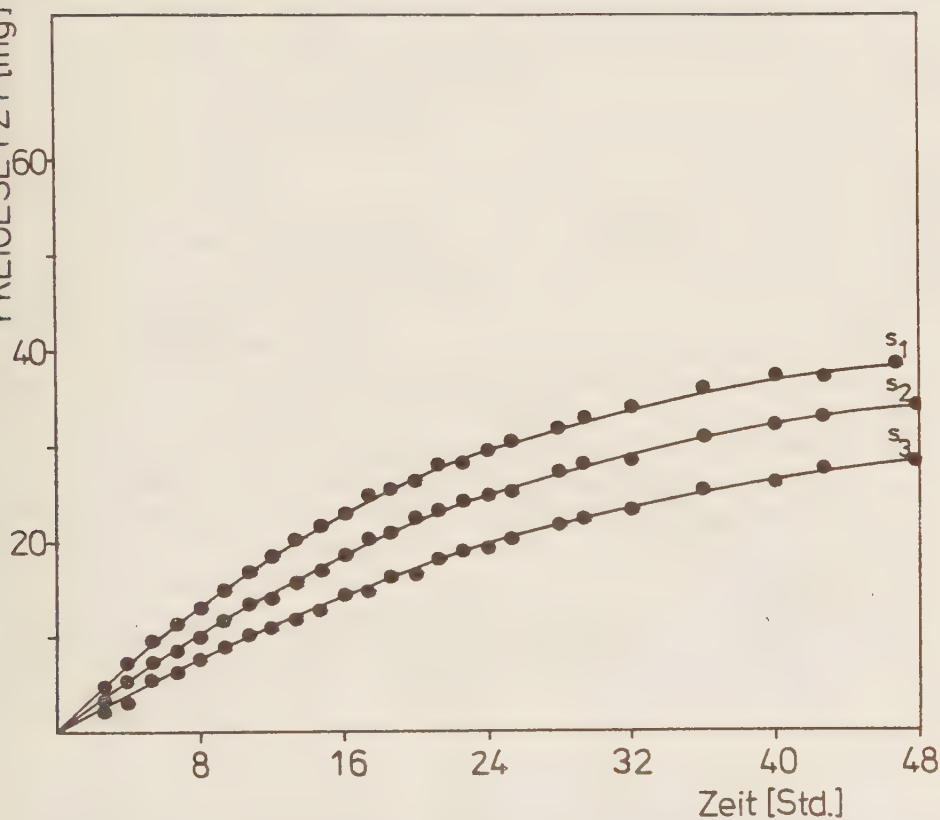
Die Arzneistofffreigabe wird im SARTORIUS-Lösemodell unter sink-Bedingungen (s.Seite 91) ermittelt.

2.1.1 Schichtdicke

In Abb. 29 ist die freigesetzte Arzneistoffmenge in mg gegen die Zeit aufgetragen. Die Untersuchungen werden bei pH 1,3 durchgeführt: Die Freisetzungsgeschwindigkeit verringert sich im starken Ausmaß mit Zunahme der Schichtdicke (57,80,81,85) (von 0,086 über 0,106 bis 0,127 mm) im Vergleich zur Lösungsgeschwindigkeit der überzugsfreien Pellets. Allerdings erreicht die Freisetzungskurve nicht den erstrebten geradlinigen Verlauf einer nullten Ordnung (98). Dafür ist Folgendes zu diskutieren: Unvollständig überzogene Mikrokapseln geben das Carbutamid schnell ab, am steileren Anstieg der Freisetzungskurve in den ersten Stunden ablesbar; parallel dazu erfolgt durch Membrandiffusion aus intakten Mikrokapseln eine viel langsamere Freigabe, welche in der zweiten Phase des Abgabevorganges zum Ausdruck kommt. Anfärbungen mit EHRLICHs-Reagenz* zeigen, daß ein großer Teil der Mikrokapseln Poren und Risse aufweisen, aus denen das Carbutamid rasch abgegeben wird.

Bei Aufgliederung des Freisetzungsprozesses (Abb. 30) in diese zwei Phasen (die Geraden A und B) läßt sich für die intakten vollständig überzogenen Mikrokapseln, für den gesamten Verlauf, eine Freisetzung nullter Ordnung extrapolieren (Gerade B). Subtrahiert man vom insgesamt freigesetzten Wirkstoff die Menge, welche der Geraden B entspricht, so erhält man durch diese „Ab-schältechnik“ als Differenz die Gerade A (Freisetzung aus unvollständig überzogenen Mikrokapseln). Nach 24 Stunden etwa ist die Freisetzung aus den unvollständig überzogenen Mikrokapseln abgeschlossen. Nunmehr erfolgt die Diffusion nur noch aus den in-

*) EHRLICHs-Reagenz (1%tige Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd) ergibt mit dem Carbutamid im sauren Medium ein orangefarbenes Azomethinderivat.



bb. 29: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikro-
kapseln mit unterschiedlicher Dicke des Polymethacry-
latüberzugs

s₁: d = 0,086 mm

s₂: d = 0,106 mm

s₃: d = 0,127 mm

Freigabeflüssigkeit: 0,1 N HCl (pH 1,3); Ionenstärke = 0,1

Versuchstemperatur: 39 ± 1°C

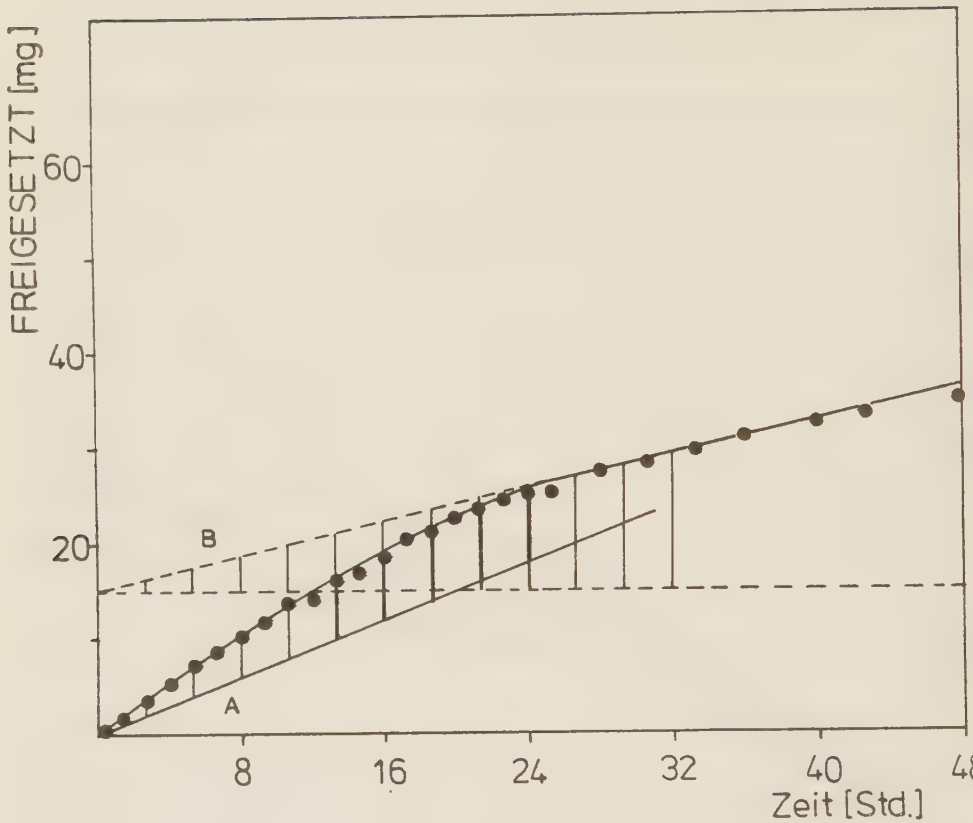


Abb. 30: Freisetzungsgeschwindigkeit von Carbutamid aus Mikro-
kapseln mit Polymethacrylatüberzügen (Schichtdicke =
= 0,106 mm)
Aufgliederung: Gerade A - Freisetzung aus unvollständig
überzogenen Mikrokapseln
Gerade B - Freisetzung aus komplett umhüllten Mikro-
kapseln

takten Mikrokapseln. Damit biegt die Kurve für die Arzneistoffliberation nach diesem Zeitraum in eine Gerade ein. Prinzipiell wäre daher zwar eine Freigabesteuerung durch Variation der Schichtdicke allein durchführbar, allerdings nicht im Sinne einer nullten Ordnung.

2.1.2 Wasserstoffionenkonzentration der Freigabeflüssigkeit

Da die zum Teil unvollständigen und rissigen Überzüge sich wie poröse Membranen verhalten, ist eine Ionendiffusion möglich. Wie bei den porösen Membranen entspricht dabei der besseren Löslichkeit im sauren und alkalischen Bereich die rasche - re Freisetzung (Abb. 31). Bezogen auf Sättigungslöslichkeit und Carbutamidliberation verhalten sich Sättigungslöslichkeiten und Freigabegeschwindigkeiten bei pH 4,0; pH 1,3; pH 6,7 in den ersten Stunden wie 1 : 4 : 8 (Tab. 18). Es handelt sich demnach um eine Porendiffusion, deren Geschwindigkeit von der Sättigungslöslichkeit im Inneren der Mikrokapseln abhängig ist. Im weiteren Freisetzungsverlauf - nach den ersten 24 Stunden - gleichen sich die Liberationsgeschwindigkeiten in den pH-Bereichen an (Abb. 31), da nunmehr die Arzneistoffliberation aus den intakten Mikrokapseln gemäß den Gesetzen der nicht-ionischen Membrandiffusion erfolgt (s. Seite 25).

Eine gezielte Steuerung und kontinuierliche Arzneistoffliberation ist nur durch zuschlaghaltige Hüllmaterialien zu erreichen.

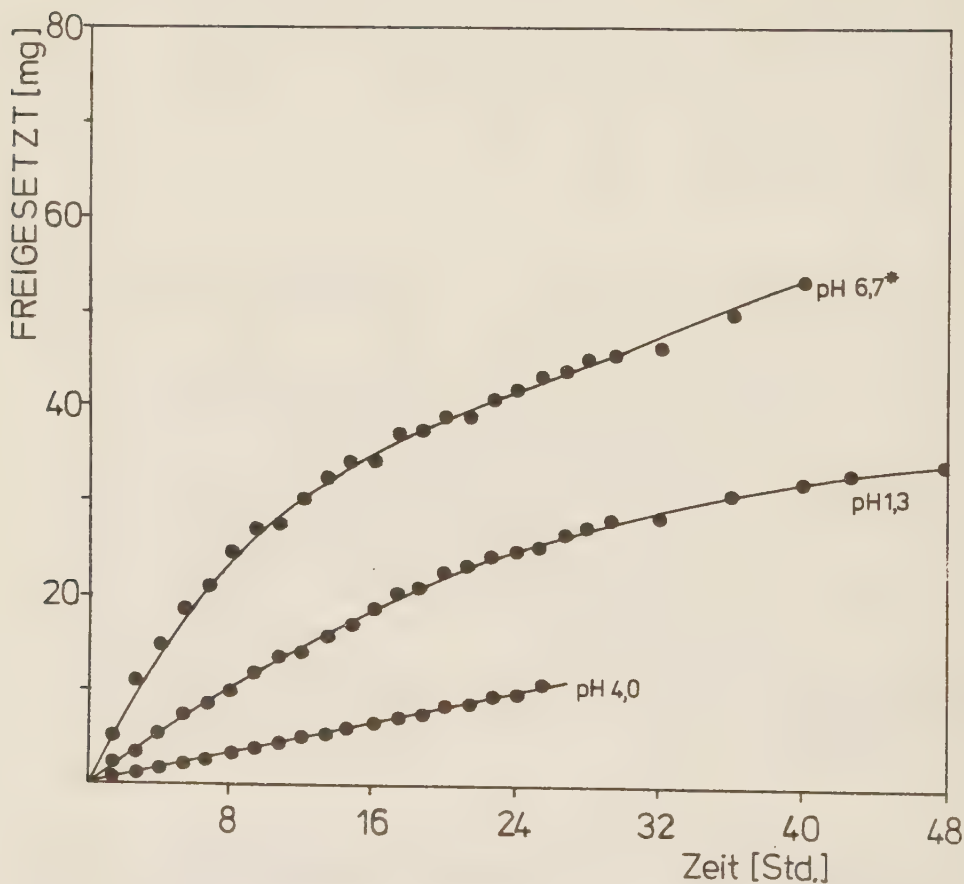


Abb. 31: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikro-
kapseln mit Polymethacrylatüberzügen (Schichtdicke =
= 0,106 mm) bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentra-
tion

Freigabeflüssigkeiten: Pufferzusammensetzung siehe Abb.

3 u. 4 ; pH 1,3; pH 4,0; pH 6,7; Ionenstärke = 0,1

Versuchstemperatur : $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

Tab. 18: Freisetzungsgeschwindigkeit (v_F) und Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten von Carbutamidmikrokapseln mit quartären Polymethacrylatüberzügen ohne Zusätze (Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31)

pH	m_s/V (mg/10 ³ ml)	Verhältnis $\frac{m_{spHx}}{m_{spH4}}$	v_F * (mg/Std)	$10^3 k_F$ * (cm/Std)
1,3	2384	3,95	1,4	41,8
4,0	604	1	0,42	49,4
6,7	5385	8,9	3,53	46,4

*) Freisetzungsparemeter für die Zeit von 0 - 8 Stunden

2.2 Überzüge mit Zuschlägen

Die Untersuchungen mit polyäthylenglykolhaltigen Membranen haben ergeben, daß die Geschwindigkeiten der Arzneistoffdiffusion geradlinig im Sinne einer Reaktion nullter Ordnung verläuft. Im Folgenden soll gezeigt werden, daß die aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten auch für die entsprechenden Umhüllungspräparate gelten. Wie dargelegt, lassen sich keine zufriedenstellenden Ergebnisse bei der Arzneistoffliberation durch Polymethacrylatüberzüge ohne Zuschläge erwarten. Durch Einarbeitung von Weichmachern bzw. hydrophilen Zuschlägen und Festsubstanzen in die Hüllmaterialien wird die Filmelastizität erhöht und damit eine komplette Umhüllung erreicht (129); darüber hinaus erlauben solche Zuschläge eine wirksame Steuerung und konstante Arzneistoffliberation.

2.2.1 Verschiedenartige Weichmacher

Im Wirbelschichtsprühverfahren werden die Pellets mit einer quartären Polymethacrylatlösung besprüht, die 15% verschiedenartige Weichmacher (Triacetin, Dibutylphthalat und Polyäthylenglykol 1500) enthält.

In Abb. 32 ist die freigesetzte Carbutamidmenge bei pH 1,3; pH 4,0 bzw. pH 6,7 gegen die Zeit aufgetragen. Die Freisetzungsgeschwindigkeiten - ermittelt für die ersten zwei Versuchsstunden - entspricht erwartungsgemäß den Sättigungslöslichkeiten des Carbutamids (Tab. 19). Die Art des Weichmachers im Umhüllungsmaterial wirkt sich auf die Freisetzungskonstanten nicht aus. Das spricht für ein ähnliches Verhalten der Weichmacher, unabhängig von ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften. Denn sowohl Polyäthylenglykol 1500 als auch Dibutylphthalat lösen sich innerhalb von 10 Minuten zu etwa 90% aus dem Polymethacrylatgerüst heraus (s. Seite 109). Zurück bleibt eine aufgelockerte Barriere, welche sich wie eine poröse Membran verhält (s. Seite 45 und Abb. 20).

Tab. 19: Freisetzungsgeschwindigkeiten (v_F) und Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten (k_F) des Carbutamids aus Mikrokapseln (Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31)

pH	m_s/V (mg/ $10^3 m_l$)	Verhältnis $\frac{m_{spH_x}}{m_{spH_4}}$	Wandmaterial enthaltend					
			15% TRIACETIN		15% DBP		15% PÄG 1500	
			v_F^*	$10^3 k_F^{**}$	v_F^*	$10^3 k_F^{**}$	v_F^*	$10^3 k_F^{**}$
1,3	2384	3,95	1,2	32,5	1,1	31,3	1,1	31,3
4,0	604	1	0,3	32,0	0,29	32,6	0,28	31,9
6,7	5385	8,9	3,3	39,6	2,8	35,4	2,3	29,2

*) $v_F = \text{mg/Std}$

**) $k_F = \text{cm/Std}$

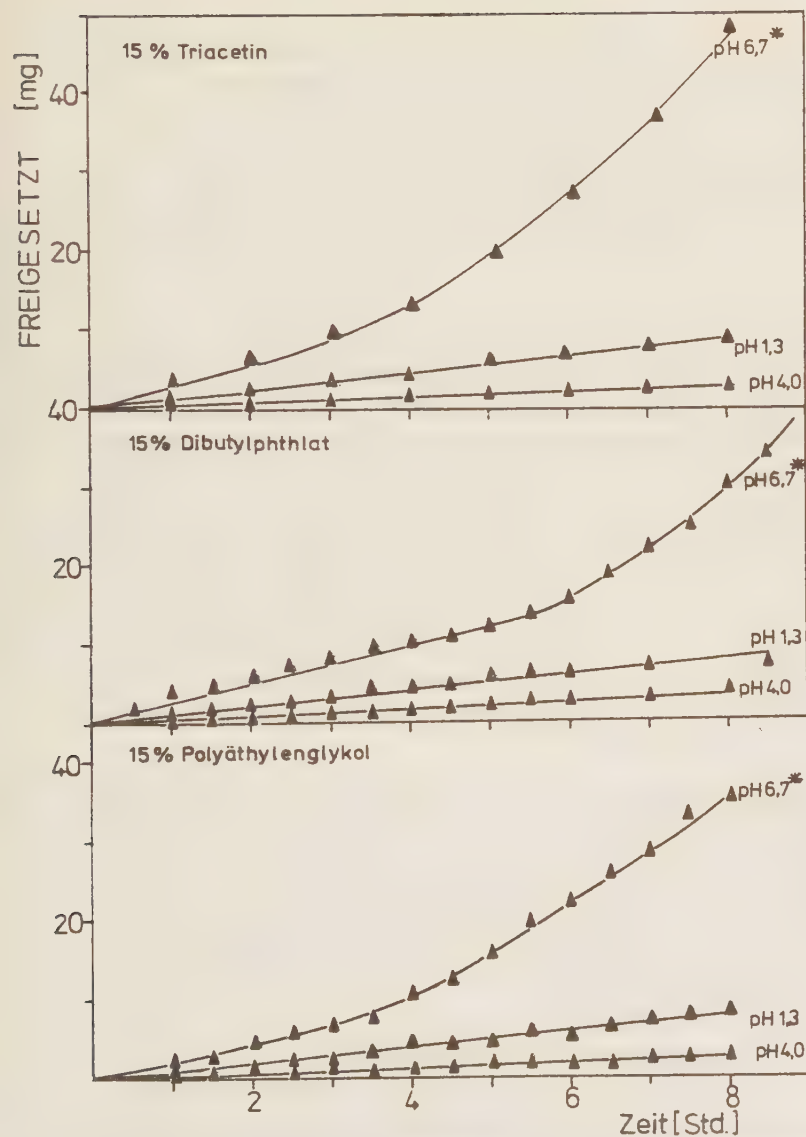


Abb. 32: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikrokap­seln mit Polymethacrylatüberzügen (Schichtdicke = 0,106 mm) enthaltend 15% Weichmacher, bei verschie­dener Wasserstoffionenkonzentration
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31

Ein Zuschlag von nur 15% im Wandmaterial bewirkt allerdings eine Verzögerung der Arzneistoffliberation gegenüber den zuschlagfreien Hüllen (Tab. 18). Dies kann auf größere Elastizität und bessere Filmbildungseigenschaften der Lacküberzüge zurückgeführt werden. Dadurch entstehen weitgehend intakte Hüllen ohne Risse und Löcher. Dementsprechend läßt sich Carbutamid nur an wenigen Mikrokapseln sofort nachweisen (EHRlich-Test, s. Seite 66).

Die Beschleunigung der Carbutamidfreigabe nach der 5. Stunde im pH-Bereich von 6,7 bei allen drei Zuschlägen ist wohl durch Aufreißen des Hüllmaterials verursacht: Eindringendes Wasser führt im Inneren der Mikrokapseln nicht nur zur Auflösung von Carbutamid sondern auch vom Zucker der Pellets. Die mit dem Lösungsvorgang verbundene Erhöhung des osmotischen Druckes und des Platzens der Mikrokapseln erfolgt im stärker sauren pH-Bereich (pH 1,3 und pH 4,0) viel später (nach ca.40 Stunden) als im Bereich größer als pH 6,7, da bei diesen Wasserstoffionenkonzentrationen die Sättigungslöslichkeit im Inneren der Mikrokapseln geringer ist. Ähnliches Verhalten wird auch für die Freisetzung des Chloramphenicol aus entsprechenden Mikrokapseln beobachtet (Abb. 36).

Die ermittelten Gesetzmäßigkeiten gelten auch für solche Mikrokapseln deren Hüllen viel dünner sind*. Hierbei ist die Vergleichbarkeit mit den entsprechenden Membranversuchen sehr deutlich: Die Freisetzungsgeschwindigkeit im Bereich der verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen verhalten sich wie die entsprechenden Sättigungslöslichkeiten des Carbutamids (Abb. 33 u. Tab. 20).

Eine gezielte Steuerung der Arzneistoffliberation kann nicht nur durch Erniedrigung der Schichtdicke (57, 80, 81, 85) sondern vor allem auch durch Erhöhung des Polyäthylenglykolgehalts auf 30 bzw. 45% sowie durch Einbau suspendierter Zuschläge vom Typ des NaCl und TiO₂ erreicht werden.

*) Die aufgesprühte Lackmenge beträgt nur den 5. Teil der vorangegangenen Versuche (praxisgerechter) (5)

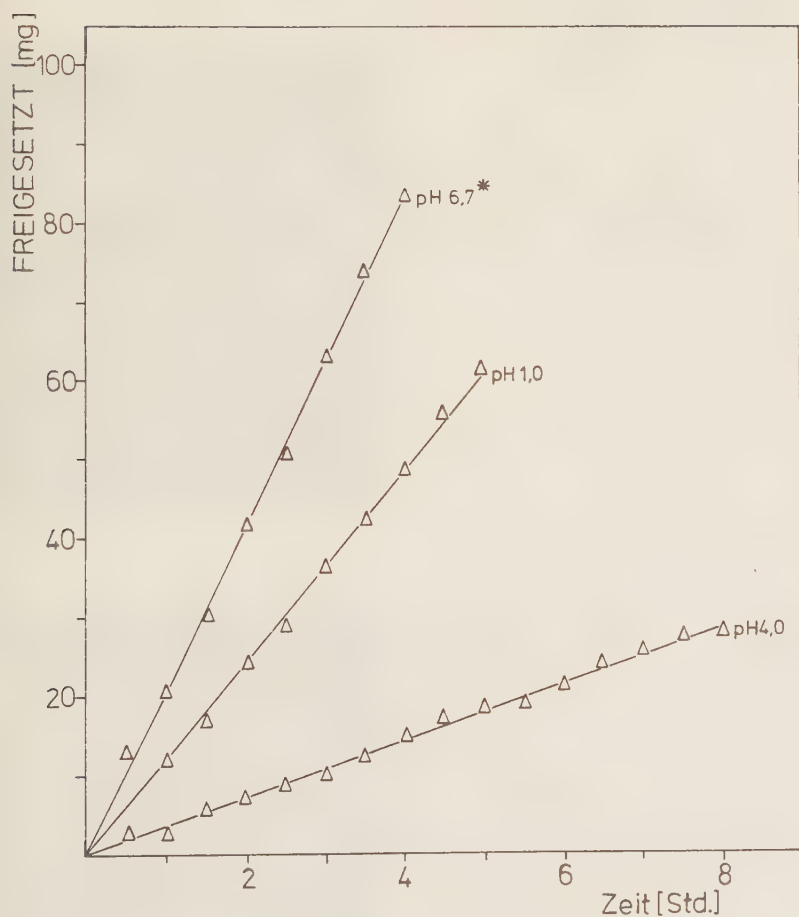


Abb. 33: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikroapseln mit Polymethacrylatüberzügen (Schichtdicke = 0,03 mm) enthaltend 15% Polyäthylenglykol, bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31

Tab. 20: Freisetzungsgeschwindigkeiten (v_F) und Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten (k_F) des Carbutamids aus Polymethacrylatmikrokapseln (Schichtdicke = 0,03 mm) enthaltend 15% Polyäthylenglykol (Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31)

pH	m_s (mg/10 ³ ml)	v_F (mg/Std)	$\frac{v_{FpH_x}}{v_{FpH_4}}$	10 ³ k_F (cm/Std)
1,3	2384	11,7	3,7	347,3
4,0	604	3,23	1	378,4
6,7	5385	21	6,6	295,2

2.2.2 Polyäthylenglykole

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Mikrokapseln, welche 45% Polyäthylenglykol im Hüllmaterial enthalten, ergeben ähnliche Befunde wie die entsprechenden Membranmaterialien (s. Abb. 18 c u. 19 c). Nach Herauslösen des Polyäthylenglykols hinterbleibt eine sehr locker strukturierte Hülle (Abb. 34). In gleicher Weise sind bei Erhöhung des Polyäthylenglykolgehalts von 15 auf 30 bzw. 45% im Hüllmaterial, Diffusionsgeschwindigkeit durch die Polymethacrylatmembran und Freisetzungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Mikrokapseln korrelierbar (Tab. 21 u. Abb.35). Ebenso wie mit steigendem Polyäthylenglykolgehalt die Diffusionsgeschwindigkeit durch Membranen exponentiell ansteigt (Abb. 11 u. Tab.14), nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit aus Mikrokapseln kontinuierlich zu (Tab.17 u.Tab.21), z.B. bei pH 1,3 im Verhältnis 1 : 3 : 6. Diese Korrelation trifft auch für die Abweichungen der Freisetzungsgeschwindigkeit im pH-Bereich um 6,7. Wie bei der Carbutamiddiffusion durch die Membranen mit höherem

Abb. 34: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen
(250fache Vergrößerung)
von Mikrokapseln mit 45%
Polyäthylenglykol im Polymethacrylatüberzug



a) 45% Polyäthylenglykol



b) nach Herauslösung des Polyäthylenglykolzusatzes

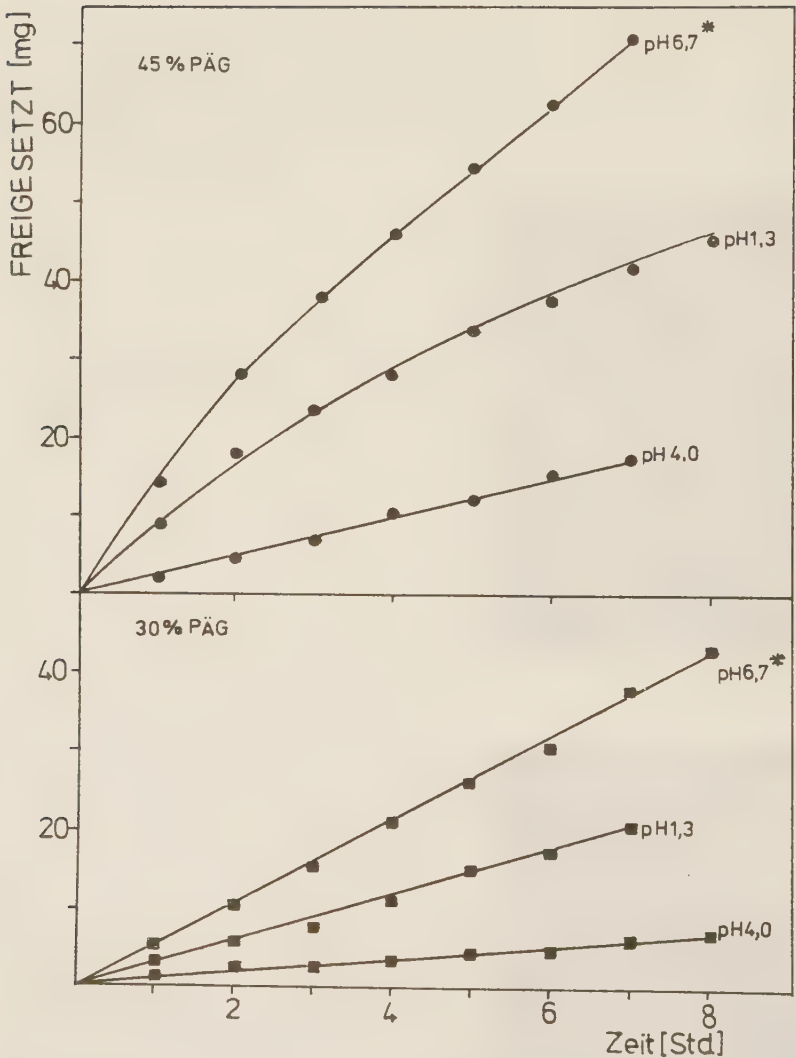


Abb. 35: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikrocapseln mit Polymethacrylatüberzügen enthaltend 30 bzw. 45% Polyäthylenglykol (Schichtdicke = 0,121 bzw. 0,116 mm) bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration
Versuchsbedingungen : siehe Abb. 31

polyäthylenglykolgehalt entspricht auch im Falle der Mikro- kapseln die Freigabegeschwindigkeit nicht mehr der Sätti- gungslöslichkeit, da Carbutamidanionen an den besser zu- gängigen quartären Stickstoffzentren des aufgelockerten Füllmaterial festgehalten werden: Die Freisetzungsgeschwin- digkeitskonstante verringert sich deutlich (Tab. 21).

Tab. 21: Freisetzungsgeschwindigkeiten (v_F) und Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten (k_F) von Carbutamid aus Polymethacrylatmikrokapseln mit 30 bzw. 45% Poly- äthylenglykol (Versuchsbedingungen: s. Abb. 31)

pH	m_s (mg/10 ³ ml)	Ver- hält- nis $\frac{m_{s_{pH_x}}}{m_{s_{pH_4}}}$	30% PÄG			45% PÄG		
			v_F (mg/Std)	$\frac{v_{F_{pH_x}}}{v_{F_{pH_4}}}$	$10^3 k_F$ (cm/Std)	v_F (mg/Std)	$\frac{v_{F_{pH_x}}}{v_{F_{pH_4}}}$	$10^3 k_F$ (cm/Std)
1,3	2384	3,95	3,05	3,80	80,9	9,0	3,9	236,9
4,0	604	1	0,80	1	83,6	2,3	1	238,6
6,7	5385	8,9	5,30	6,6	62,3	14,0	6,1	163,2

Dieser Ionenrückhalteeffekt tritt bei dem neutralen Chlor- amphenicol nicht auf (s. Seite 41).

mit Steigerung des Polyäthylenglykolzuschlags von 15 über 30 bis 45% im Lackfilm nehmen die Freisetzungsgeschwindigkeiten von Chloramphenicol im gleichen pH-Bereich (pH 1,3) im Ver- hältnis 1: 3 : 7 zu (Tab. 22 u. Abb. 36)

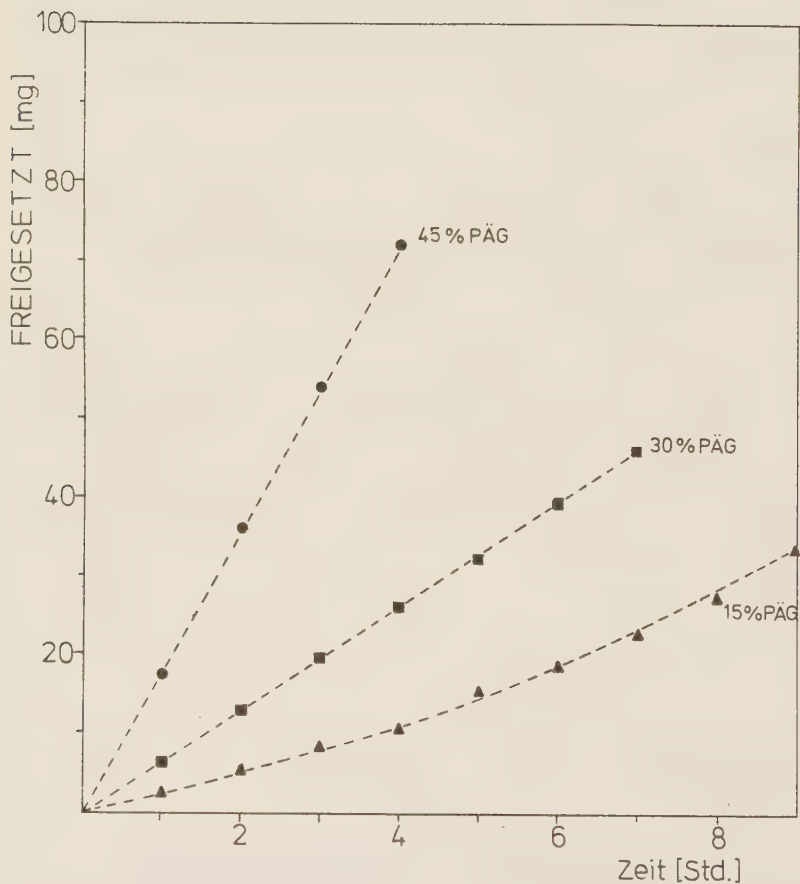


Abb. 36: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Chloramphenicol aus Mikrokapseln mit Polymethacrylatüberzügen (mittlere Schichtdicke = 0,122 mm) enthaltend verschiedene Konzentrationen an Polyäthylenglykol
Freigabeflüssigkeit: 0,1 N HCl (pH 1,3) Ionenstärke = 0,1 ; Versuchstemperatur: $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

Tab. 22: Freisetzungsgeschwindigkeiten (v_F) und Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten (k_F) von Chloramphenicol aus Mikrokapseln mit steigendem Polyäthylenglykolyzusatz im Polymethacrylatfilm (Versuchsbedingungen : siehe Abb. 36)

pH	m_s (mg/10 ³ ml)	15% PÄG		30% PÄG		45% PÄG	
		v_F (mg/Std)	$10^3 \cdot k_F$ (cm/Std)	v_F (mg/Std)	$10^3 \cdot k_F$ (cm/Std)	v_F (mg/Std)	$10^3 \cdot k_F$ (cm/Std)
1,3	6615	2,52	24,2	6,54	63,2	17,8	168,1

2.2.3 Kombination von Zuschlägen

Zur Verstärkung des porenbildenden Effektes können den Hüllmaterialien außer dem Polyäthylenglykol zusätzliche Substanzen (83) zugefügt werden, wie etwa NaCl (50) oder Pigmente vom Typ TiO_2^* (98). Dabei erfolgt die Porenbildung sehr rasch (s. Seite 109): So sind nach etwa 16 Minuten weder Polyäthylenglykol noch NaCl bzw. TiO_2 im Hüllmaterial nachweisbar. Die Rasterelektronenmikroskopischeaufnahmen zeigen deutlich die erhaltenen Poren (Abb. 37 u.Abb. 38). Die Geschwindigkeit der Arzneistoffliberation, welche ebenfalls nach nullter Ordnung verläuft, kann durch die Menge des löslichen Salzes gesteuert werden (Abb. 39). Ähnliches trifft auch für die Verwendung von unlöslichem TiO_2 als Porenbildner zu. Obwohl das NaCl größere Kristalle (Partikelgröße = 0,08 - 0,1 mm) gegenüber dem TiO_2 (Partikelgröße 0,002-0,005 mm) aufweist, ist bei gleichem Feststoffanteil die Arzneistofffreigabe aus Mikrokapseln mit NaCl im Überzug größer als die Freisetzung aus Mikrokapseln mit TiO_2 im Hüllmaterial. Wahrscheinlich ist dies auf den unterschiedlichen

f) Gehalt im Hüllmaterial : NaCl 20 bzw. 36% ; TiO_2 20%

Freigabemechanismus der Feststoffe zurückzuführen (Tab. 23 u. Abb. 40). Im übrigen gelten für die Carbutamidliberation (Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration, Korrelierbarkeit mit der Sättigungslöslichkeit) die dargelegten Gesetzmäßigkeiten. Bemerkenswert ist dabei, daß der im pH-Bereich größer als 6,7 beobachtete Ionenrückhalteeffekt (s. Seite 41) um so stärker auftritt je mehr suspendierte Zuschläge die Polymethacrylathülle enthält. Dies entspricht den Befunden mit gelösten Zusätzen.

Tab. 23: Carbutamidfreisetzungsgeschwindigkeit (v_F) bzw. Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten (k_F) durch Polymethacrylatüberzüge mit Feststoffen (Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31)

pH	m_s (mg/10 ³ ml)	v_F (mg/Std)			$10^3 k_F$ (cm/Std)		
		20%	20%	36%	20%	20%	36%
		TiO ₂	NaCl	NaCl	TiO ₂	NaCl	NaCl
1,3	2384	2,85	4,87	7,9	63,2	137,4	225,2
4,0	604	0,85	1,25	2,06	69,9	139,2	232
6,7	5385	5,76	9,4	17,33	56,6	117,5	214

Abb. 37: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (250fache Vergrößerung) von Mikrokapseln mit NaCl im Polymethacrylatüberzug

mit NaCl



NaCl herausgelöst

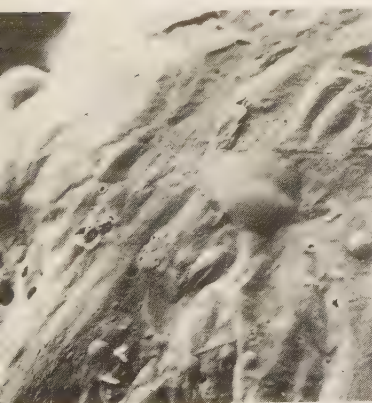
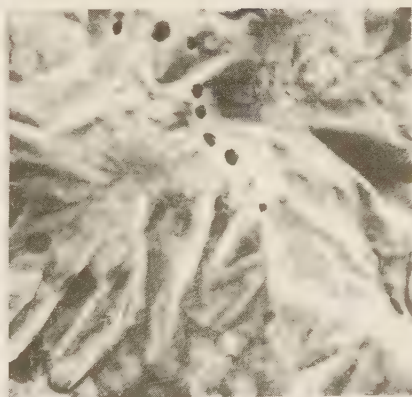
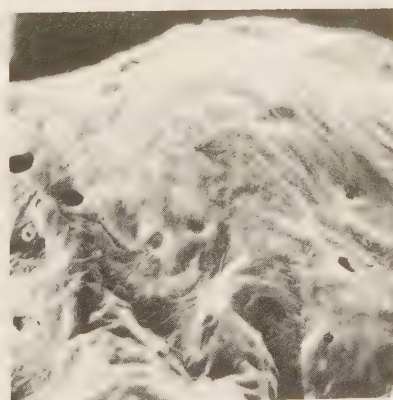


Abb. 38: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (250fache Vergrößerung) von Mikrokapseln mit TiO_2 im Polymethacrylatüberzug

a) mit TiO_2



b) TiO_2 herausgefallen



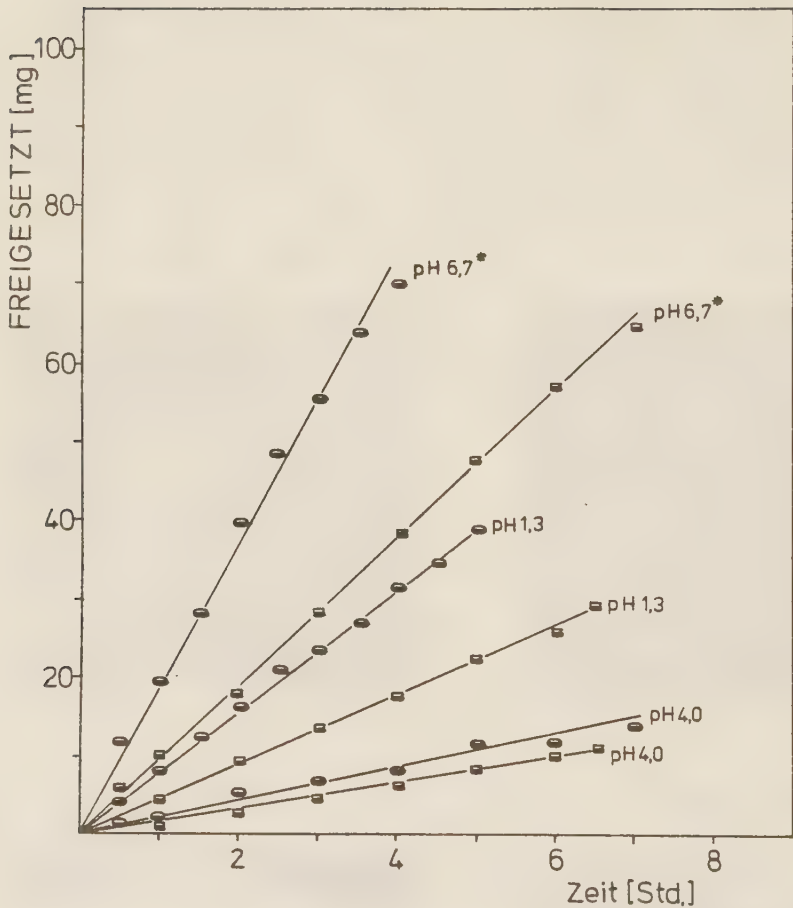


Abb. 39: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikrokapselfn mit Polymethacrylatüberzügen (Schichtdicke = 0,079 bzw. 0,098) enthaltend 15% Polyäthylenglykol und NaCl als Zuschläge bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration
Versuchsbedingungen : Abb. 31

□ — □ 20 % NaCl
● — ● 36 % NaCl

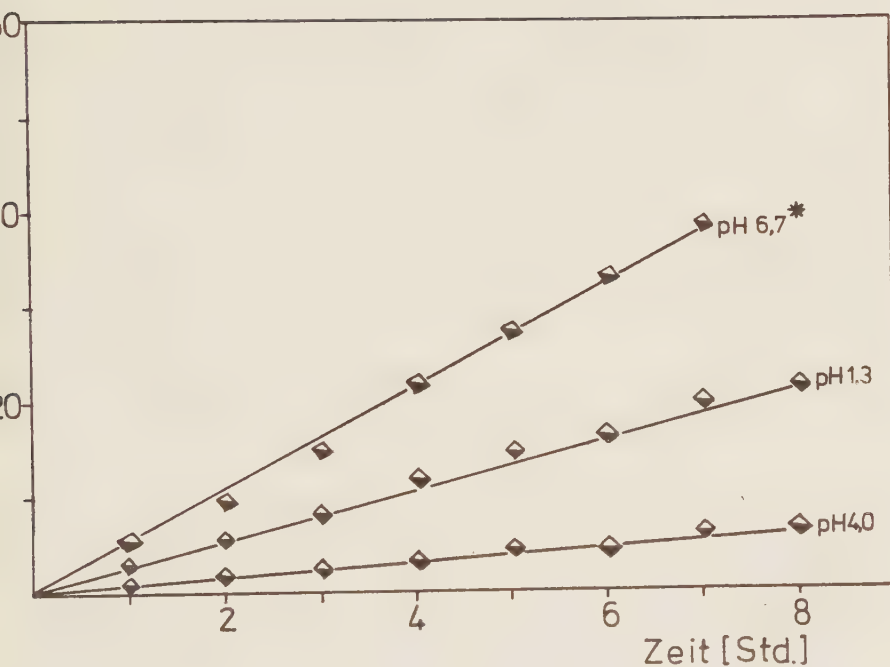


Abb. 40: Freisetzungsgeschwindigkeiten von Carbutamid aus Mikrokapseln mit Polymethacrylatüberzügen (Schichtdicke = 0,119 mm) enthaltend 15% Polyäthylenglykol und TiO_2 als Zuschläge bei verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen

Versuchsbedingungen : siehe Abb. 31

IV. Gesichtspunkte für die Entwicklung von Depotarzneiformen mit konstanter Arzneistoffliberation

Die erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten erlauben Richtlinien für die Entwicklung peroraler Darreichungsformen mit konstanter Arzneistoffliberation. Unporöse, lipophile Barrieren sind wegen ihrer schlechten Wasserdurchlässigkeit technologisch nicht brauchbar. Der Diffusionsvorgang des Wirkstoffes durch Membranen kann durch Zuschläge gesteuert werden. Dabei ist im Falle poröser Barrieren die Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffes für die Geschwindigkeit seiner Passage von entscheidender Bedeutung. So spielt bei dissoziierenden Wirkstoffen die Wasserstoffionenkonzentration eine große Rolle, d.h. die Arzneistoffliberation ist im undissoziierten Bereich am langsamsten, nämlich bei der geringsten Löslichkeit des Wirkstoffes. Die Freisetzung neutraler Arzneistoffe ist dagegen pH-unabhängig, dürfte also während der gesamten Magen-Darmpassage konstant sein.

Wechselwirkungen mit dem Membranmaterial bei der Diffusion anionischer Arzneistoffe sind allerdings zu erwarten, wenn die quartären Polymethacrylatmembranen einen größeren Anteil an Zuschlägen (> 30%) enthalten (s. Seite 41). Das geht auch aus den Permeabilitätskonstanten (Tab. 24) hervor, die sich im pH-Bereich > 6,7 zunehmend, in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration, verringern.

Ein direkter Vergleich der zuschlaghaltigen, porösen Membranen mit entsprechend überzogenen Mikrokapseln ist unter Zugrundelegung der Permeabilitätskonstanten P_D und P_F * möglich.

*) P_D = Permeabilitätskonstante der Membrandiffusion

$$P_D = D_M \cdot VK = k_D \cdot d_M$$

P_F = Permeabilitätskonstante der Freisetzung

$$P_F = D_F \cdot VK = k_F \cdot d_F$$

bei wird deutlich, daß sich die Barrieren (Membran und Überzüge) im Prinzip ähnlich verhalten: steigende Zuschläge an Polyäthylenglykol zum Lackmaterial erhöhen die Permeabilität des Arzneistoffes im starken Ausmaß (Tab. 24 u. Abb. 41).

Trotz der Parallelität der Untersuchungsbefunde besteht allerdings eine Tendenz größerer Durchlässigkeit für die Überzüge der Mikrokapseln. Dafür könnten Unterschiede im Herstellungsverfahren (Ausgießen der Membranen bzw. portionsweises Aufstreichen der Überzüge) (100) sowie Lösungsmittelleffekte (Aceton bzw. Aceton/Isopropanolgemisch) (1,54,101,117) verantwortlich sein, welche die Polymerstruktur der Barrieren beeinflussen.

Aus den Untersuchungen mit Einbettungspräparaten geht deutlich hervor, daß diese Methode für die Erzielung konstanter Freisetzungsraten über einen längeren Zeitraum weniger geeignet ist.

Tab. 24: Permeabilitätskonstanten von Chloramphenicol (CHL) und Carbutamid (CAR) aus Mikrokapseln und Membranen (Hüll- bzw. Membranmaterial: quartäres Polymethacrylat) im Bereich von pH 1,3 bis pH 7,25* (Mittelwert)
 $10^4 \cdot P = \text{cm}^2/\text{Std.}$

Membranen						Mikrokapseln					
15%PÄG		30%PÄG		45%PÄG		15%PÄG		30%PÄG		45%PÄG	
CHL	CAR	CHL	CAR	CHL	CAR	CHL	CAR	CHL	CAR	CHL	CAR
0,25	0,33	2,6	1,7	10,6	20,0	3,1	3,47	7,7	8,5	18,8	22,8

Bei einem 45%tigem Zuschlag verringern sich die Permeabilitätskonstanten; im Falle der Membranen auf 3,7 cm^2/Std (pH 7,25); bei den Mikrokapseln auf 16,4 cm^2/Std (pH 6,7)

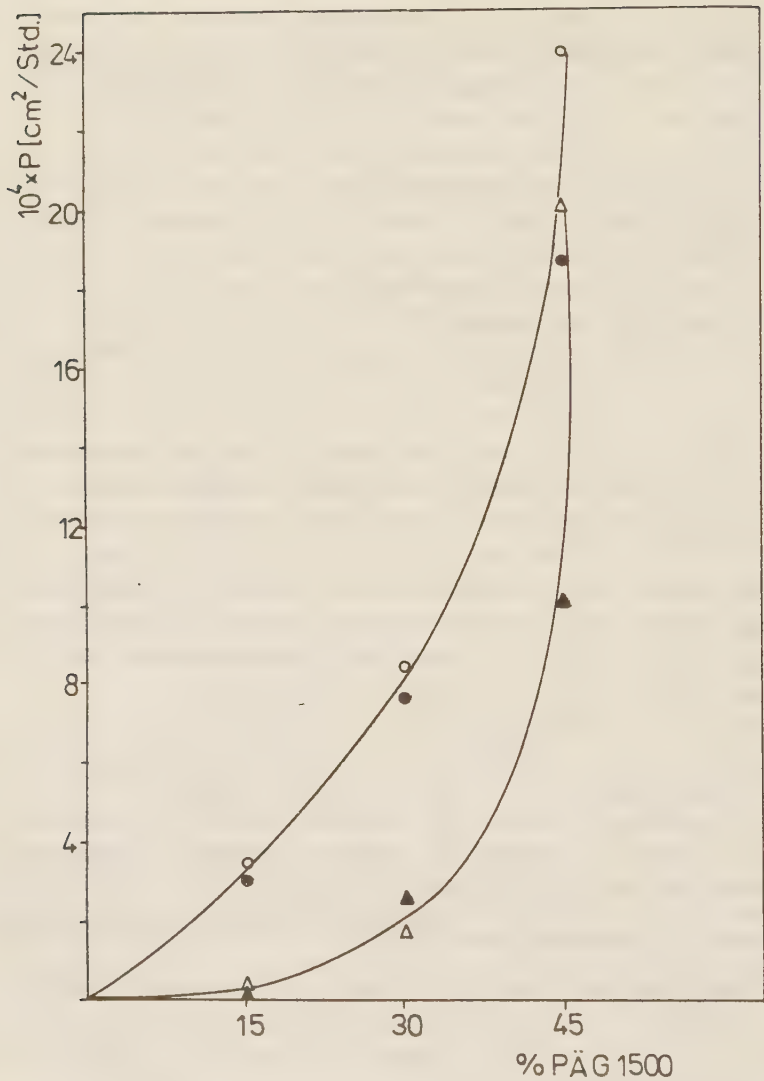


Abb. 41: Permeabilitätskonstanten von Carbutamid und Chloramphenicol durch Polymethacrylatmembranen und -überzüge in Abhängigkeit vom Polyäthylenglykolgehalt im Polymer (Mittelwert von pH 1,3 und pH 4,0)

- o- Permeabilitätskonstanten von Carbutamid (Mikrokapseln)
- Permeabilitätskonstanten von Chloramphenicol (")
- Δ- Permeabilitätskonstanten von Carbutamid (Membranen)
- ▲- Permeabilitätskonstanten von Chloramphenicol (")

EXPERIMENTELLER TEIL

Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Arzneistoffe

Lösungsverhalten

1 Sättigungslöslichkeiten

Die Sättigungslöslichkeiten der Arzneistoffe werden unter Grundlegung der molaren Extinktionskoeffizienten spektralphotometrisch* bestimmt.

Versuchstemperatur: $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

Chloramphenicol:

Lösungsmittel: 0,1 N HCl (pH 1,3; Ionenstärke = 0,1)

Zellenlänge: $\lambda = 300 \text{ nm}$

Molarer Extinktionskoeffizient (ϵ) = $5,203 \cdot 10^3$

Paracetamol:

In den gesättigten Lösungen sowie auch von solchen mit bestimmter Arzneistoffmenge (200 mg/l) werden bei den entsprechenden pH-Werten UV-Spektren erstellt.

Lösungsmittel (Ionenstärke = 0,1):

0,1 N HCl (pH 0,2)

0,1 N HCl (pH 1,3)

NaCl / KCl (pH 4,0; pH 5,0)

Acetatpuffer (pH 4,0; pH 5,0)

Phosphatpuffer (pH 6,18 ; pH 6,5)

NaOH / Phosphatpuffer (pH 7,0; pH 7,25; pH 7,32; pH 7,45;
pH 9,0)

Die molaren Extinktionskoeffizienten in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration gehen aus Tab. 25 hervor.

Die Messungen (Wiederholung bis Erreichung eines konstanten Wertes) werden mit dem Spektralphotometer PMQ II ZEISS/ Oberkochen durchgeführt

Tab. 25: UV-spektralphotometrische Bestimmung der molaren Extinktionskoeffizienten ($c = 200 \text{ mg/l}$ oder $7,38 \cdot 10^{-4} \text{ Mol/l}$)

pH	E 1% 1 cm	λ_{Max} (nm)	$\epsilon \left(\frac{\text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{cm}} \right)$	E 1% 1 cm $\lambda = 290 \text{ nm}$	$\epsilon \left(\frac{\text{Liter}}{\text{Mol} \cdot \text{cm}} \right)$
0,2	0,800	263	1,098	0,100	0,135
1,3	3,000	265,5	4,069	1,500	2,034
2,2	9,550	265,5	12,958	2,900	3,933
2,6	10,200	265,5	13,836	3,300	4,476
4,0	12,000	265,5	16,278	4,800	6,511
5,0	11,800	265,5	16,000	4,000	5,426
6,18	11,800	253,0	16,000	2,000	2,713
6,5	11,900	250,0	16,100	1,800	2,441
7,0	12,200	250,0	16,500	1,300	1,763
7,25	12,300	250,0	16,600	1,300	1,763
7,45	12,500	250,0	16,900	1,300	1,763
9,00	12,500	250,0	16,900	1,300	1,763

2 Auflösungs-geschwindigkeiten unter sink-Bedingungen

rät:

RTORIUS-Lösemodell, Fa.SARTORIUS - MEMBRANFILTER/Göttingen

rsuchsbedingungen:

nk-Bedingungen (nicht mehr als 10% der Sättigungslöslichkeit
s Arzneistoffes in der Löse-kammer) werden erreicht durch eine
itgerechte* Abnahme der Arzneistofflösung aus der Löse-kammer
d eine gleichzeitige Zugabe einer entsprechenden Menge an Lö-
ngsmittel in der Löse-kammer. Eingesetzte Arzneistoffmenge:
0 mg Substanz bzw. 700 mg (= 100 mg Arzneistoff) arzneistoff -
ltige Zuckerkügelchen** (Streukügelchen Nr.1 des HAB 34)***

rsuchstemperatur: $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

zneistoffbestimmung: diskontinuierlich; spektralphotometrisch
MQ II, Fa. ZEISS / Oberkochen). Wellenlänge für Chlorampheni-
1: $\lambda = 300 \text{ nm}$; für Carbutamid: pH 1,3: $\lambda = 265,5 \text{ nm}$;
4,0: $\lambda = 265,0 \text{ nm}$; > pH 4,0: $\lambda = 290,0 \text{ nm}$

Die gewählten Zeiten entsprechen dem Lösungsverhalten des
Arzneistoffes: Sie sind kürzer bei besserer und länger
bei geringerer Lösungsgeschwindigkeit

) Herstellung s. Seite 106

*) HAB 34 = Homöopathisches Arzneibuch, 2. Ausgabe vom
1.10.1934

Lösungsmittel, wäbrig:

a) Lösung des Arzneistoffes* in der Lösekammer	nachfliessende wäßrige Flüssigkeit
pH 1,3 (0,1 N HCl; $\mu = 0,1$)	pH 1,3
pH 4,0 (Acetatpuffer; $\mu = 0,1$)	pH 4,0
pH 7,45 (Phosphatpuffer/NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 7,45
pH 6,65 (0,1 m NaCl/ 0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 7,45
pH 6,60 (0,1 m NaCl/0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 9,2
pH 7,3 (0,1 m NaCl/0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 10,25
pH 10,8 (0,1 m NaCl/0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 12,8 (0,1 N NaOH)
b) Lösung der arzneistoffhaltigen * Zuckerkügelchen in der Löse- kammer	nachfliessende wäßrige Flüssigkeit
pH 1,3 (0,1 N HCl; $\mu = 0,1$)	pH 1,3
pH 4,0 (Acetatpuffer; $\mu = 0,1$)	pH 4,0
pH 7,45 (Phosphatpuffer; $\mu = 0,1$)	pH 7,45
pH 6,60 (0,1 m NaCl /0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 10,25
pH 6,65 (0,1 m NaCl /0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 10,70
pH 7,05 (0,1 m NaCl /0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 10,20
pH 7,21 (0,1 m NaCl / 0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 10,55
pH 10,8 (0,1 m NaCl /0,1 N NaOH; $\mu = 0,1$)	pH 12,8 (0,1 N NaOH)

*) Chloramphenicol wird ausschließlicH in 0,1 N HCl gelöst

Freie Diffusion in wäßriger Lösung

Methode:

5 ml Carbutamid- bzw. Chloramphenicol-Lösung werden in die Diffusionsapparatur nach MØRCH (9) eingebracht und mit 10 ml Arzneistoffloser Pufferlösung überschichtet. Die Bestimmung der Konzentration an diffundiertem Arzneistoff erfolgt nach 4 Stunden in der darüberstehenden Flüssigkeitsschicht (spektrophotometrisch, PMQ II, ZEISS / Oberkochen).

Versuchsbedingungen:

Lösungsmittel für Carbutamid: 0,1 N HCl (pH 1,3); Acetatpuffer (pH 4,0) und Phosphatpuffer (pH 7,25); Ionenstärke = 0,1

Lösungsmittel für Chloramphenicol: 0,1 N HCl (pH 1,3); Ionenstärke = 0,1

Arzneistoffkonzentration: $5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l

Versuchstemperatur: $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Spezifische Oberfläche

Die Ermittlung der spezifischen Oberflächen der Arzneisubstanzen Carbutamid bzw. Chloramphenicol ist zur Berechnung der Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten (k_{LG}) erforderlich. Zur Bestimmung dieser Oberflächen wird die Adsorption von Stickstoff nach einem vereinfachten BET-Verfahren nach R. HAUL und G. UMBGEN (38,39,103) ausgewertet.

Methode:

Vorbehandlung der Arzneistoffe erfolgt durch Trocknung 4 Stunden lang im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und 60 Torr. Anschließend wird zur Entfernung von Fremdgasmolekülen mit Stickstoff 4 Stunden lang bei Atmosphärendruck je 5 mal begast und jeweils evakuiert (60 Torr).

Meßgerät:

Permeameter, Fa. STRÖHLEIN / Düsseldorf

Auswertung:

Mit Nomogramm der Fa. STRÖHLEIN (126)

4. Membran/Wasser-Verteilungskoeffizienten

Der Membran/Wasser-Verteilungskoeffizient des Carbutamids bzw. Chloramphenicols wird durch Ermittlung des Arzneistoffanteils in der wäßrigen Phase bestimmt.

Versuchsbedingungen:

Wäßriges Lösungsmittel: Acetatpuffer (pH 4,0)

Arzneistoffkonzentration: $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

Verteilungsvorgang: 50 ml Arzneistofflösung werden mit ca. 250 mg Membran auf eine Schüttelmaschine im Trockenschrank bei $39 \pm 1^\circ\text{C}$ bis zur Einstellung des Gleichgewichts geschüttelt.

Auswertung:

Nach Abtrennung vom Membranmaterial wird der Arzneistoffgehalt in der wäßrigen Lösung spektralphotometrisch (PMQ II; Fa. ZEISS/Oberkochen) bestimmt. Der Verteilungskoeffizient (VK) ist (73):

$$\text{VK} = \frac{\text{Arzneistoff gebunden} \cdot \text{ml Lösung}}{\text{Arzneistoff frei} \cdot \text{g Polymer}}$$

Der Membran/Wasser-Verteilungskoeffizient des Chloramphenicols ist etwa dreifach größer als der des Carbutamids, da die Affinität des Chloramphenicols zu der Polymethacrylatmembran größer ist (Tab. 26). Bei polyäthylenglykolhaltigen Membranen sind die Verteilungskoeffizienten beider Arzneistoffe höher, da sich die Polymerstruktur durch den Weichmacheranteil verändert.

b. 26: Membran/Wasser-Verteilungskoeffizient von Carbutamid und Chloramphenicol (wäßrige Lösung = Acetatpuffer-pH 4,0; Ionenstärke = 0,1; Versuchstemperatur = $39 \pm 2^\circ\text{C}$)

Polymethacrylat Membranen	Carbutamid	Chloramphenicol
ohne Weichmacher	59,74	146,5
mit 45% PÄG 1500*	73,42	237,28

*) Es wird bei der Berechnung nur der Polymethacrylatanteil der Membran zugrunde gelegt

c. Ermittlung des Diffusionsverhaltens von Arzneistoffen durch verschiedenartige Membranen

Herstellung der Membranen

1 Polymethacrylat

1.1 Ohne Zuschlag

Das quartäre Polymethacrylat wird unter Rühren in Aceton p.a. gelöst. Der Polymeranteil beträgt 5%. Auf metallischem Quecksilber ausgegossen (30 ml) verdunstet das Lösungsmittel. Nach 24 Stunden wird die entstandene Membran abgenommen und 26 Stunden im Exsiccator (über Blaugel und Paraffin) bei $37 \pm 2^\circ\text{C}$ getrocknet. Alle zeitabhängigen Prozesse bei der Herstellung werden protokolliert. Die Dicke der Membranen wird mit dem Projektionsmikroskop gemessen.

kop der Fa. REICHERT / Austria ermittelt und beträgt 0,15 mm (Mittelwert aus etwa 10 Messungen; relative Standardabweichung = 1,35%).

1.1.2 Mit Polyäthylenglykol

Der entsprechende Polymethacrylatanteil wird jeweils durch 15, 30, 40 und 45% Polyäthylenglykol 1500 ersetzt und in Aceton p.a. gelöst. Der Feststoffanteil beträgt wieder 5%. Die polyäthylenglykolhaltigen Membranen werden nach 1.1.1 hergestellt. Dicke der Membranen: 0,15 mm (Mittelwert aus etwa 10 Messungen; relative Standardabweichung = 2,12%).

1.2 Äthylcellulose

Die Herstellung der Äthylcellulosemembranen erfolgt grundsätzlich wie bei den Polymethacrylatmembranen beschrieben. Allerdings unter Verwendung von Xylol und Toluol, im Verhältnis 1:2,5, als Lösungsmittel. Anders als bei den Polymethacrylatmembranen werden 60 ml dieser Lösung (Feststoffanteil 2,5%) auf das metallische Quecksilber ausgegossen.

Aus der nachfolgenden Tabelle (Tab. 27) geht hervor, daß gängige Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische zur Herstellung polyäthylenglykolhaltiger Äthylcellulosemembranen besonders dann ungeeignet sind, wenn eine Äthylcellulose vom Typ N 50 cp* gewählt wird. Als zweckmäßiges Lösungsmittelgemisch für die Herstellung der zuschlaghaltigen Äthylcellulosemembranen hat sich die erwähnte Mischung aus Toluol und Xylol erwiesen. Dabei wurde zur

*) N = 47,5-49,0% Äthoxylgehalt (Substitutionsgrad, Äthoxylgruppen pro Anhydroglucose-Einheit = 2,42-2,53)

N 50 cp entspricht einer Viskosität von 40-52 cp bei einer Konzentration von 5 Gewichtsprozent bei 25°C (43)

N 20 cp entspricht einer Viskosität von 18-24 cp bei einer Konzentration von 5 Gewichtsprozent bei 25°C (43)

(verwendetes Lösungsmittel: Toluol/Äthanol, 80:20)

Membranherstellung eine Äthylcellulose vom Typ N 20 cp verwendet.

Vergleicht man den Carbutamidtransport durch die beiden unterschiedlichen Membranen (Polymethacrylat und Äthylcellulose) mit gleichem Polyäthylenglykolgehalt und ähnlicher Dicke (Polymethacrylat: $d_M = 0,15$ mm; Äthylcellulose: $d_M = 0,21$ mm), so besitzen die beiden Membranen unterschiedliche Permeationseigenschaften (Tab. 28) (s. Seite 52)

Tab. 27: Lösungsverhalten der Äthylcellulose mit 45%tigem Polyäthylenglykolszuschlag

Lösungsmittel	PÄG 1500 kristallisiert aus*	Hg wird sorbiert**
Aceton		+++
Methanol	+	
Chloroform	+	
Methylenchlorid	+	
Aceton + Äthylacetat		+
Aceton + Methanol (1 : 2)		+
Aceton + Äthanol (1 : 2)		+
Aceton + Methylenchlorid (1 : 2)		+
Benzol		+
Toluol		+
Benzol + Toluol (1 : 1)		+
Benzol + Toluol (1 : 3)		+
Toluol + Xylol (2,5 : 1)	optimales Verhalten	

Die Membran erwies sich als undurchlässig für dissoziiertes Carbutamid, da sich das zugesetzte Polyäthylenglykol 1500 auf der Äthylcellulosemembran abschied

) + - sorbiert nur schwach metallisches Quecksilber
+++ - sorbiert stark metallisches Quecksilber

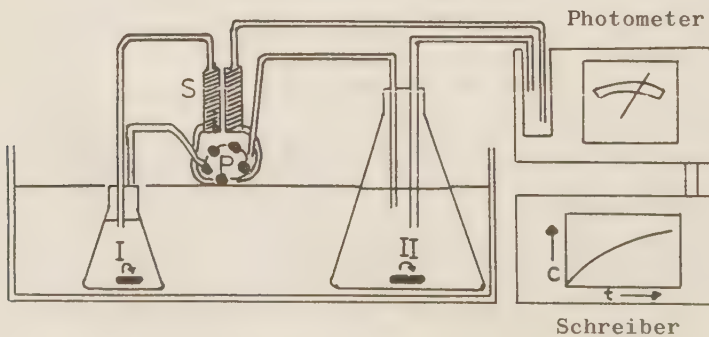
Tab. 28: Carbutamiddiffusion durch Polymethacrylat- (EUD RS) und Äthylcellulosemembranen (ÄTH.CEL) mit 45% Polyäthylen-glykolzusatz (Versuchsbedingungen: siehe Abb. 14)

pH	v_D (mg / Std)		$10^3 \cdot k_D$ (cm / Std)		$10^4 \cdot P_D$ (cm ² / Std)	
	EUD RS	ÄTH.CEL	EUD RS	ÄTH.CEL	EUD RS	ÄTH.CEL
1,3	12,9	4,0	135	42	20,3	8,82
4,0	3,0	1,0	125	41,7	19,8	8,76
7,25	22,0	35,0	31,5	50	3,7	10,5

2. Bestimmung der Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten

2.1 Plastmembranen

Gerät:



Durchführung:

Die Membranen werden in der Weise in die Halterung S eingespannt, daß die untere Seite* zum großen Volumen d.h. zum Kompartiment II ausgerichtet ist und von beiden Seiten mit Papierfiltern gestützt wird. In Kompartiment I befinden sich 100 ml gesättigte Carbutamid- bzw. Chloramphenicolösungen mit Bodenkörper und verschiedener Wasserstoffionenkonzentration. Der Substanzüberschuß sichert die Aufrechterhaltung der Sättigungskonzentrationen während der ganzen Versuchsdauer. Kompartiment II enthält 1000 ml Pufferlösung ($V_{II} = 10 V_I$). Beide Kompartimente werden während der gesamten Versuchsdauer gerührt und mit Hilfe einer Schlauchpumpe an der Membran vorbeigeführt. Der Arzneistoff diffundiert von Kompartiment I durch die Barriere nach Kompartiment II.

Bestimmung der Arzneistoffkonzentration:

Kompartiment II: kontinuierlich im Durchfluß, spektralphoto-metrisch (PMQ III; Fa. ZEISS / Oberkochen) mit Schreiber SERVOGOR S, Metrawatt / Nürnberg) in 1 cm Quarzküvetten.

Analytische Wellenlänge für Carbutamid:

I 1,3 (0,1 N HCl)	$\lambda = 265,5 \text{ nm } (\lambda_{\text{max}})$
I 4,0 (Acetatpuffer)	$\lambda = 265,0 \text{ nm } (\lambda_{\text{max}})$
I 6,7** (Phosphatpuffer)	$\lambda = 290,0 \text{ nm}$
I 7,25*** (Phosphatpuffer)	$\lambda = 290,0 \text{ nm}$

Analytische Wellenlänge für Chloramphenicol: bei allen verwendeten pH-Werten $\lambda = 300,0 \text{ nm}$

-
- Die Membranfläche, welche mit dem Quecksilber in Berührung war, besitzt andere Permeationseigenschaften (3,4)
-) Nach Sättigung sinkt der pH-Wert von 7,45 auf 6,7 herab (s. Seite 5)
- *) Die gesättigte Carbutamidlösung mit pH 6,7 wird mit NaOH auf den Wert von 7,25 eingestellt (s. Seite 5)

Auswertung:

Die gemessenen Extinktionswerte werden in folgende Gleichung eingesetzt:

$$\tan \alpha = \frac{(E_2 - E_1)}{\epsilon (t_2 - t_1)} = \frac{\text{Mol}}{1 \text{ . Std}}$$

Nach Berechnung der Steigungen können die Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten (k_D)(74,75) durch Polymethacrylatmembranen sowohl für Carbutamid als auch für Chloramphenicol ermittelt werden.

2.2 Lipoidmembranen

2.2.1 Versuchsbedingungen

Gerät:

SARTORIUS-Resorptionsmodell, Fa.SARTORIUS-MEMBRANFILTER /Göttingen

Durchführung:

Die mit Lipoidmischungen* getränkten Cellulosenitratmembranen (Tab.1) werden in die Halterung S (s.Seite 98) eingespannt. Die Kompartimente I und II enthalten gleiche Volumina (100 ml) an Flüssigkeit. In Kompartiment I befinden sich Carbutamidlösungen ($5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) mit verschiedenen pH-Werten (74) (s.Seite 29). Kompartiment II enthält Pufferlösung pH 7,5, wodurch sink-Bedingungen (s.Seite 21 u. 26) erreicht werden. Mit Hilfe einer Schlauchpumpe führt man die ständig gerührten Lösungen an der Membran vorbei, während der Arzneistoff von Kompartiment I durch die Barriere nach Kompartiment II diffundiert.

Versuchstemperatur: $39 \pm 2^\circ\text{C}$

Bestimmung der Arzneistoffkonzentration in Kompartiment I: diskontinuierlich, spektralphotometrisch (PMQ II, Fa. ZEISS /Oberkochen)

Auswertung: siehe 2.1 (74,75)

*) Künstliche Magenwandbarriere M_1 und künstliche Darmwandbarriere D_1 nach STRICKER (112)

2.2 Weitere Untersuchungen zum Diffusionsverhalten von Carbutamid

Die Verwendung von Lipoidmembranen sind wichtige Voraussetzungen für die Zusammensetzung der Membranen zu machen: Verändert man ein 30 Stunden altes Lipoidgemisch, so läßt die Wichtigkeit für Ionen (Carbutamid und Elektrolyte) nach. Durch Änderung der pH-Verhältnisse im Kompartiment II sind die Voraussetzungen für sink-Bedingungen nicht mehr erfüllt. Mit zunehmender Versuchszeit wird dabei noch eine Bindung an das Membranmaterial beobachtet (Abb. 42).

Die Überprüfung der Wasserstoffionenkonzentration von Kompartiment I und II hat weiterhin ergeben, daß bei längerer Versuchszeit (etwa 10 Stunden) mit einem Ansteigen des pH-Wertes in Kompartiment I bzw. mit einem Absinken in Kompartiment II von etwa 3 pH-Einheiten zu rechnen ist (Tab. 29). Die Länge des Zeitraumes, in dem der pH-Wert konstant bleibt hängt von der Größe der Membranfläche ab (112). So zeigten vergleichbare Versuchsansätze eine größere pH-Konstanz mit einer 40 cm² großen Lipoidmembran (74).

Tab. 29: Änderung der pH-Werte in Kompartiment I bzw. II nach 10 stündiger Versuchszeit

KOMPARTIMENT I		KOMPARTIMENT II	
pH-Wert zur Zeit:		pH-Wert zur Zeit:	
t = 0	t = 10 Std	t = 0	t = 10 Std
1,1	1,3	7,5	7,35
2,05	2,3	7,5	7,25
3,0	3,25	7,5	7,30
4,0	3,9	7,5	6,70
6,0	6,35	7,5	7,2
7,0	7,1	7,5	7,15

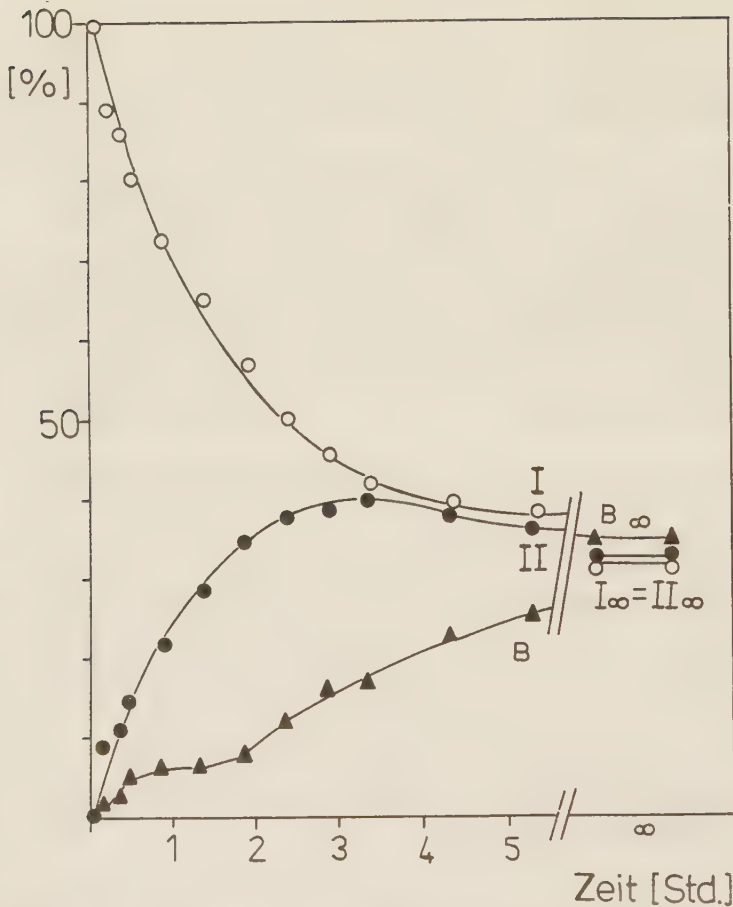


Abb. 42: Carbutamidkonzentration (%) in Kompartiment I bzw. II und in der Lipidmembran (B) in Abhängigkeit von der Zeit, wenn die Lipidmembran mit einem 30 Stunden alten Magenlipoidgemisch getränkt ist.

Kompartiment I:

Carbutamidkonzentration = $5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l; $V_{II} = 100$ ml

Versuchsflüssigkeit: Acetatpuffer (pH 4,0); Ionenstärke = 0,1

Kompartiment II:

$V_{II} = 100$ ml; Versuchsflüssigkeit: Phosphatpuffer (pH 7,5); Ionenstärke = 0,1

Membranfläche: 80 cm^2 ; Membrandicke: 0,105 mm

Versuchstemperatur: $39 \pm 2^\circ\text{C}$

Physikalische Untersuchungsmethoden

Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop

Gerät:

Präparationsanlage, Fa. TECHNICS-HUMMER / U.S.A.

Rasterelektronenmikroskop Stereoscan Mark 2A, Fa. CAMBRIDGE Sci.

Instr. Ltd./Cambridge, England.

Durchführung:

Die Belegen mit Leitsilber werden die Proben zuerst mit Kohle, dann mit Gold bedampft und schließlich unter Vakuum (10^{-5} Torr) gerastert. Die Rasterelektronenmikroskopischeaufnahmen weisen eine 640 bis 670fache fotografische Vergrößerung auf.

Die zuschlaghaltigen Membranen werden vor der Präparation zwei Stunden in destilliertes Wasser bei 37°C gelegt und anschließend bei 37°C über Blaugel getrocknet (ca. eine Woche).

Röntgenbeugungsuntersuchungen**

Geräte:

Röntgenapparat	PHILIPS (C.H.Müller) Mikro 111
Anodenradius	57,3 mm
Anodenspannung	30 kV
Anodenmaterial	Cu
Filter	Ni
Röntgenfilm	Osray T 4
Verstärker	Adex Adefo
Kristallsalz	Standard

Vorbereitung der Proben:

Die Proben bestehen aus einer Mischung 20 : 80 von Carbutamid und

Ich danke Herrn Prof. Dr. D.D.Klemm, Abt. Geochemie- und Lagerstättenkunde, Institut für allg. u. angew. Geologie der Universität München, für die Benutzung der Anlage

Für die freundliche Hilfe bei der Erstellung der Röntgenbeugungsspektren möchte ich mich bei Frau Dr. Lütisch bedanken

Polymethacrylatpulver bzw. 20% iges Polymethacrylatgranulat mit Carbutamid (das Granulat wird fein gepulvert). Die Proben werden in Markröhrchen aus Lindemannglas mit innerem Durchmesser von 0,5 mm eingebracht und diese nach Füllung zugeschmolzen.

Meßmethode:

Cu K α -Bestrahlung, Ausblendung des Primärstrahls mit einem 2 mm breiten Bleischirm. Behandlung mit starker Strahlung der Röhre 26 Stunden lang. Da keine Kristallgitterabstände bestimmt, sondern Vergleiche halbquantitativer Art zwischen Präparation und physikalischer Mischung von Wirk- und Hilfsstoff erfolgen, werden die beiden Proben völlig gleichartig behandelt. Deshalb Bestrahlung des Präparats und der Mischung in gegenüberliegenden Kammern; Verwendung identischen Filmmaterials und identischer Entwicklungsbedingungen.

Die Intensitäten der Interferenzringe können nach diesem Verfahren direkt miteinander verglichen werden und geben Aufschluß über das Verhältnis von kristalliner zu nichtkristalliner Substanz.

4. Bestimmung der Wasseraufnahme der Membranen

Methode:

Die Membranen werden in Stücke mit einem Gewicht von ca. 400 mg geschnitten. Nach 2 stündigem Einlegen in destilliertes Wasser bei 37°C wird der Wasserüberschuß von den Membranstücken vorsichtig entfernt und diese gewogen. Der Wasserverlust wird nach 24 stündiger Trocknung bei 37°C (im Trockenschrank) durch erneutes Wiegen ermittelt (Tab. 30).

Die maximale Wasseraufnahmefähigkeit kann zur Ermittlung des Porenvolumens einer Membran herangezogen werden (104, 105).

Filmbildner	% PÄG 1500	Membranen Einwaage (mg)	PÄG Gehalt (mg)	Gewicht		Wassergehalt			
				Membranen gequol. (mg)	Membranen getrock. (mg)	Gesamt		Quellungs- wasser	
						(mg)	(%)	(mg)	(%)
Polymetha- crylat	"0"	412,0	-	413,5	412	1,5	0,36	1,5	0,36
	15	410,0	61,5	435	350,1	84,9	20,7	23,4	5,7
	30	409,0	122,7	460	290	170	41,56	47,3	11,56
	40	255,0**	102,0	299,8	153,1	146,7	57,53	44,7	17,53
	45	2,545	1,145	3,4	1,4	2,0	78,6	0,86	33,6
Äthyl- cellulose	45	52,4	23,52	58,3	28,8	29,5	56,3	5,98	11,4
Cellulose- nitrat	-	360,5	-	678,8	357,0	321,8	89,26	-	-

*) Das Quellungs-
wasser errechnet sich als Differenz aus Gesamt-
wasser und Substitutions-
wasser.
Letzteres wird dem Polyäthylenglykolgehalt der jeweiligen Membranen gleichgesetzt.

**) Gewicht der Membranstücke die intakt aus dem Wasser entfernt werden konnten.

III. Ermittlung des Freisetungsverhaltens von Arzneistoffen

1. Umhüllungspräparate

1.1 Herstellung

Methode:

Wirbelschichtverfahren (14,24,106,128,137)

Gerät und Arbeitsbedingungen:

a) Sprüherät,* Eigenentwicklung der Fa.KLINGE / München

Versuchstemperatur: 40°C

b) Laborsprüherät der Fa.GLATT/ Haltingen

Versuchstemperatur: 25-30°C**

Lösungsmittel und Durchführung:

Die in Aceton gelösten Arzneistoffe Chloramphenicol und Carbutamid, werden auf Zuckerkügelchen (Nr. 1 des HAB 34) bis zur 15% igen Gehaltskonstanz (bezogen auf das Zuckerkügelchengewicht) aufgesprüht. Arzneistoffbestimmung erfolgt spektralphotometrisch (PMQ II, Fa. ZEISS/ Oberkochen).

Die arzneistoffhaltigen Zuckerkügelchen werden mit einer Polymethacrylatlösung (Aceton und Isopropanol, im Verhältnis 1:1) überzogen. Diese Polymerlösung wird einmal ohne Zusätze, zum anderen mit Weichmacher und Feststoffe auf die Pellets aufgesprüht. Die so umhüllten Arzneiformen bezeichnet man als Mikrokapseln.

*) Fa.KLINGE, insbesondere Herrn Dr.W.Schlemmer und Dr.F. Stanislaus danke ich für die Benutzung der Anlage

**) Die erwähnte Versuchstemperatur wird von 40° auf 25-30°C erniedrigt um das Kleben der Mikrokapseln während des Sprühvorganges zu verringern

2 Bestimmung der Arzneistoffliberation

Gerät:

SARTORIUS-Lösemodell, Fa. SARTORIUS-MEMBRANFILTER /Göttingen

Versuchsbedingungen:

Freigabeflüssigkeiten: Pufferzusammensetzung s. Abb. 3 u. 4; bei pH 1,3; pH 4,0 bzw. pH 6,7; Ionenstärke = 0,1 (siehe dazu Seite 91)

Auswertung:

Nach Auftragung der freigesetzten Menge an Arzneistoff gegen die Zeit wird die Steigung ($\tan \alpha$) bzw. die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante (k_F) berechnet:

$$\tan \alpha = \frac{(g_2 - g_1)}{MG \cdot V_{II} \cdot (t_2 - t_1)} = \frac{\text{Mol}}{1 \cdot \text{Std}}$$

$$k_F = \frac{(\tan \alpha \cdot V_{II})}{c_s \cdot F_{\text{ges}}} = \frac{v_F \cdot 1000}{m_s \cdot F_{\text{ges}}} = \frac{\text{cm}}{\text{Std}}$$

Wobei:

- F_{ges} = Fläche von 700 mg Mikrokapseln (= 100 mg Arzneistoff)
- bzw. g_1 = freigesetzte Arzneistoffmenge in mg
- MG = Molekulargewicht der Arzneistoffe
- V_{II} = Volumen der Lösekammer (160 ml)
- bzw. m_s = Sättigungslöslichkeit (Mol/l bzw. mg / 1000 ml)
- bzw. t_1 = End- bzw. Anfangszeit des Versuches

3 Berechnung der Schichtdicke der Überzüge

Die Schichtdicke der Überzüge errechnet sich aus der Differenz der Radien der Zuckerkügelchen (r_2) und der Mikrokapseln (r_1).
 r_2 ergibt sich aus der Bestimmung des Volumens von 1 g Zucker-

kügelchen*. r_1 wird über die Menge an Überzugsmaterial**ermittelt. Durch Einbeziehung der Dichte*** des Lackes läßt sich das Volumen des Überzugs berechnen****.

- *) Das Volumen von 1 g Zuckerkügelchen ist 0,68 ml. Das Gewicht von 1 Zuckerkügelchen beträgt 0,002 g und das Volumen (V_z) $1,36 \cdot 10^{-3}$ ml

$$V_z = \frac{4 \pi r_2^3}{3}$$

wobei:

$$r_2^3 = \frac{V_z \cdot 3}{4 \pi}$$

$$r_2 = \left(\frac{1,36 \cdot 10^{-3} \cdot 3}{4 \pi} \right)^{1/3}$$

$$r_2 = 0,63 \text{ mm}$$

- **) Zur Bestimmung des Überzugsanteils werden die Mikrokapseln in Chloroform zerstoßen und anschließend mit HCl ausgeschüttelt. Der Chloroformanteil wird quantitativ in eine Abdampfschale überführt und nach Verdampfung des Lösungsmittels gewogen. Die Gewichts Differenz entspricht der Menge an Überzugsmaterial

- **) Zur Dichtebestimmung vom Polymethacrylatmaterial mit 45% Polyäthylenglykol wird, in einem geeichten Meßkölbchen die Volumensverdrängung von entsprechendem Polymergranulat bestimmt. Als Füllflüssigkeit verwendet man Oktanol. Der Quotient aus Gewicht und ermitteltem Volumen ergibt die Dichte des Umhüllungsmaterials. $\rho = 1,13$

Die Dichte des zuschlagfreiem Polymethacrylatlackes beträgt 1,12 (70)

- ****) Das Gesamtvolumen (V_{ges}) von einer Mikrokapsel setzt sich aus dem Volumen des Zuckerkügelchens (V_z) und dem Volumen des Überzugs ($V_{\text{ü}}$) zusammen:

$$V_{\text{ü}} = V_{\text{ges}} - V_z \quad V_{\text{ü}} = \frac{4 \pi}{3} (r_1^3 - r_2^3)$$

wobei

$$r_1^3 = \frac{3}{4 \pi} (V_z + V_{\text{ü}})$$

$$r_1 - r_2 = d \quad (d \text{ ist die Dicke des Überzugs})$$

1.4 Bestimmung des Anteils an Zuschlägen

Freisetzung von Zuschlägen aus dem Barrierematerial:

Gerät: SARTORIUS-Lösemodell; Versuchsbedingungen: s.Seite 91

Freisetzungsflüssigkeiten: s.Seite 107 und Wasser

Eingesetzte Menge an Mikrokapseln: 1000 mg

Eingesetzte Menge an Membranmaterial: etwa 140 mg

Bestimmung der Zuschläge:

Dibutylphthalat - spektralphotometrisch; Wellenlänge:
 $\lambda = 220 \text{ nm.}$

Polyäthylenglykol 1500- nach Ausfällung mit MAYER's-Reagenz*,
nefelometrisch (LANGE-Colorimeter, Fa.
DR. LANGE /Berlin)

NaCl - durch Bestimmung der Leitfähigkeit (Kon-
duktoskop METROHM E 365 B, METROHM AG /
Herisau, Schweiz).

TiO₂ -durch Ausschüttlung mit Wasser, Filtra-
tion und Trocknung, wird es durch Wä -
gungsdifferenz bestimmt.

Auswertung:

Nach maximal 16 Minuten sind alle Zuschläge aus dem Hüll- bzw.
Membranmaterial, unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentra -
tion der Freigabeflüssigkeit, freigesetzt (Abb. 43,44 u.45).
Die Art der Extraktion (SARTORIUS-Lösemodell oder Schüttel-
versuch) spielen dabei keine Rolle (Tab. 31).

*) MAYER's-Reagenz wird in 50%tiger Verdünnung verwendet wo
es die maximale Sensivität aufweist (das Maß der Sensivi-
tät ist die Steigung der Eichgerade)(76)

Tab. 31: Polyäthylenglykolfreisetzung aus Polymethacrylat-
überzügen und -membranen

FREIGABE AUS:	WASSER (mg)	pH 1,3 (mg)	pH 4,0 (mg)	pH 7,45 (mg)
Mikro- kapseln*	63,5	60,0	61,8	61,5
Mikro- kapseln**	61,5	58,0	64,0	60,0
Membran- nen*	—	62,6	66,0	64,0

*) Freisetzung s.Seite 91

**) Freisetzung im Schüttelversuch

2. Einbettungspräparate

2.1 Herstellung

80 g Polymethacrylatsubstanz werden mit 20 g Carbutamid bzw. Chloramphenicol in Aceton (200 ml) gelöst und im Vakuumtrok-
kenschrank (30°C; 60 Torr) 5 Tage lang getrocknet. Nach Zer-
kleinerung und anschließender Siebung (Sieb Nr. 7, 6, 5 und 4
des DAB 7), teilt man das Granulat in folgende Korngrößen auf:
< als 100 µm; von 100-160 µm; von 160-315 µm; und von 315-800 µm.

2.2. Spezifische Oberflächen der Granulate

Die Bestimmung erfolgt wie auf Seite 93 beschrieben.

Aufgrund der geringen Oberflächen der arzneistoffhaltigen Plast-
granulate ist im Vergleichsglas eine Gegenfüllung mit inerten

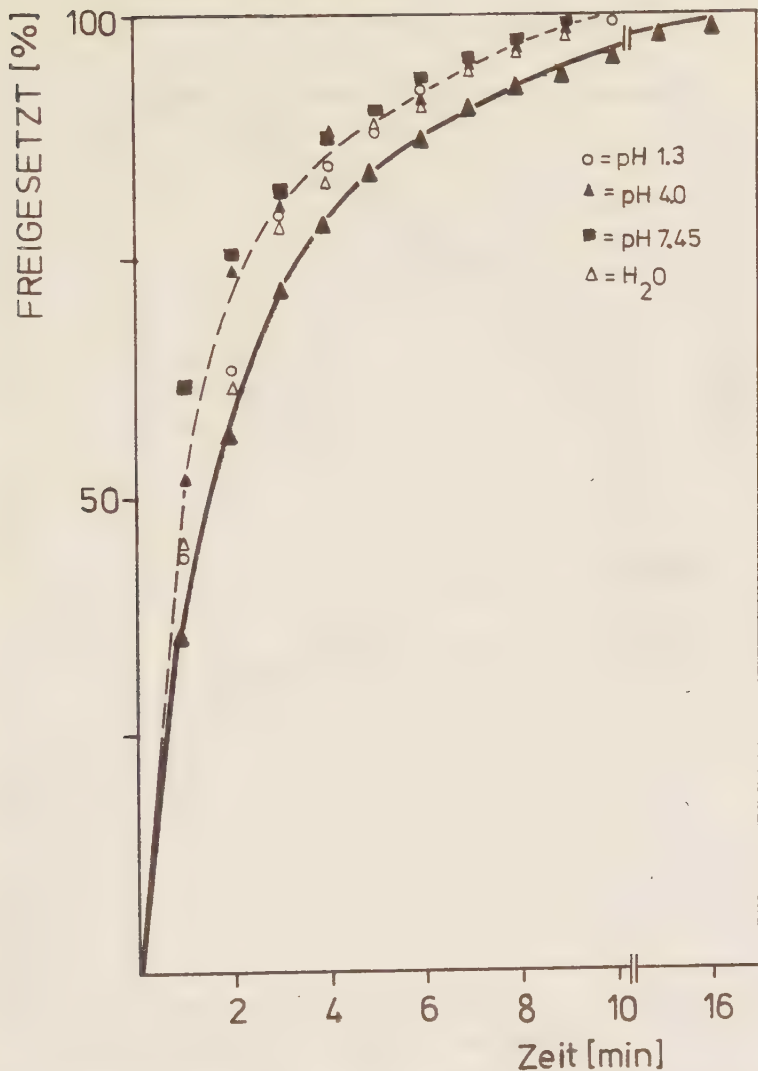


Abb. 43: gestrichelt: Freisetzungsgeschwindigkeit von Polyäthylenglykol aus Mikrokapseln enthaltend 45% des Zusatzes im Polymethacrylatüberzug
 Freisetzungsflüssigkeit: Pufferzusammensetzung siehe Abb. 3 u.4 bei pH 1,3; pH 4,0; pH 7,45 bzw. Wasser
durchgezogen: Freisetzungsgeschwindigkeit von Dibutylphthalat aus Mikrokapseln enthaltend 15% des Zusatzes im Polymethacrylatüberzug
 Freisetzungsflüssigkeit: Acetatpuffer (pH 4,0)
 Versuchstemperatur: $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

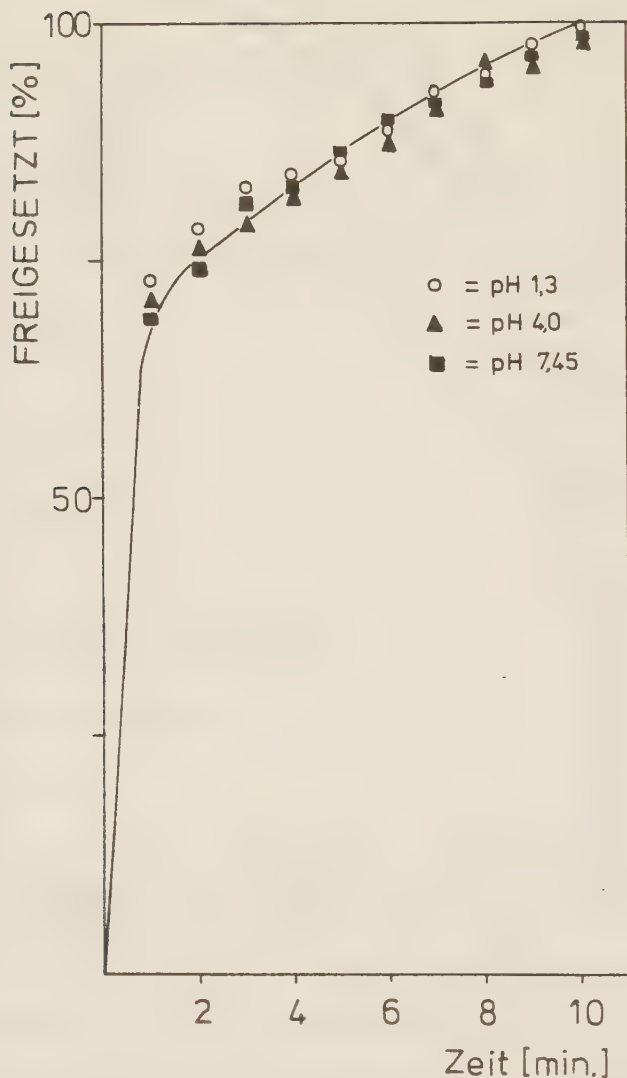


Abb. 44: Freisetzungsgeschwindigkeit von Polyäthylenglykol 1500 aus Polymethacrylatmembranen enthaltend 45% des Zusatzes
Freisetzungsflüssigkeit: Pufferzusammensetzung siehe Abbb. 3 u. 4, bei pH 1,3; pH 4,0 bzw. pH 7,45
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

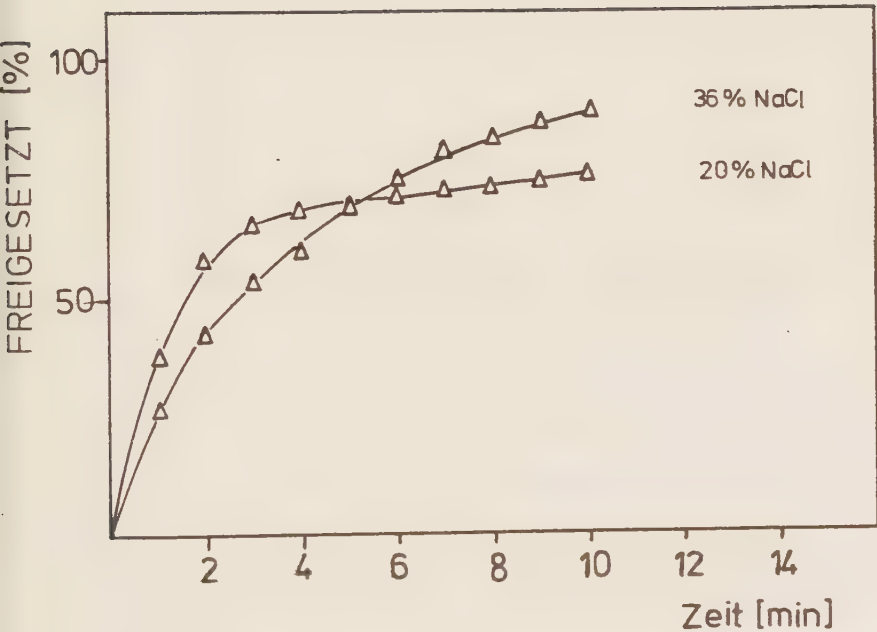


Abb. 45: Freisetzungsgeschwindigkeit von NaCl aus Mikrokapseln
enthaltend 15% Polyäthylenglykol im Polymethacrylat-
überzug
Freisetzungsflüssigkeit: Wasser
Versuchstemperatur: $39 \pm 1^{\circ}\text{C}$

Glaskugeln notwendig so daß die vereinfachte Oberflächenberechnung mit Hilfe der STRÖHLEIN-Nomogramme nicht möglich ist, sondern berechnet werden muß (38,39,52,73) (Tab. 32).

Tab. 32: Spezifische Oberflächen und mittlerer Radius der arzneistoffhaltigen Polymethacrylatgranulate

EUD RS GRANULATE Siebfraction: Ø (μm)	SPEZ.OBERFLÄCHE (cm^2/g)	MITTLERER RADIUS* (μm)
< 100	$5,8 \cdot 10^3$	30
100 - 160	$3,5 \cdot 10^3$	65
160 - 315	$1,65 \cdot 10^3$	120
315 - 800	$0,61 \cdot 10^3$	280

*) Berechnet unter Zugrundelegung kugelförmiger Partikel (μm)

2.3. Bestimmung der Arzneistoffliberation

2.3.1 Im SARTORIUS-Lösemodell

500 mg arzneistoffhaltiges Plastgranulat wird auf sein Freisetzungsverhalten unter den schon beschriebenen Bedingungen (s.Seite 107) geprüft.

2.3.2 Im Freisetzungsgefäß (73)

100 mg Carbutamidgranulat (Korngröße 100-160 μm) werden in einem doppelwandigen Temperiergefäß (Versuchstemperatur $39 \pm 1^\circ\text{C}$)

mit 100 ml 0,1 N HCl (pH 1,3) bzw. Acetatpuffer (pH 4,0) und Phosphatpuffer (pH 7,45) zur Freisetzung gebracht. Die Extinktionsänderung der Freigabeflüssigkeit wird im Durchlauf (Spektralphotometer PMQ III, Fa.ZEISS/Oberkochen) gemessen und über einen angeschlossenen Schreiber (Servogor S, Fa.METRAWATT/Nürnberg) in Abhängigkeit von der Zeit registriert.

Es werden übereinstimmende Ergebnisse mit dem SARTORIUS-Lösmodell erzielt.

D - ANHANG

1. Berechnungen zur Bestimmung der Dissoziationskonstanten von Carbutamid

Unter Zugrundelegung der Quotienten aus den Sättigungskonzentrationen bei der jeweils gemessenen Wasserstoffionenkonzentrationen und im isoelektrischen Bereich, werden Werte errechnet die eine geradlinige Auftragung der Sättigungskonzentration gegen den pH-Wert und eine Ablesung der Dissoziationskonstanten erlauben:

pH	c_s/c_{s_0}	$c_s/c_{s_0} - 1$	$\log (c_s/c_{s_0} - 1)$
0,1	50,9	49,9	1,698
1,3	3,96	2,96	0,47
2,2	1,3	0,3	- 0,52
2,6	1,15	0,15	- 0,82
4,0	1	0	-
5,0	1,16	0,16	- 0,79
6,18	3,4	2,4	0,38
6,5	6,0	5,0	0,7
7,0	15,78	14,78	1,17
7,25	29,0	28,00	1,44
7,32	34,11	33,11	1,52
7,45	51,36	41,36	1,65

2. Parameter zur Berechnung der Oberflächen von Pellets und Mikrokapseln

Oberflächen von Pellets: $22 \text{ cm}^2/\text{g}$

$$r_2 = \frac{V_Z \cdot 3}{4 \pi} = 0,63 \text{ mm}$$

$$F = 4 \pi r^2 = 5,02 \text{ mm}^2 = \text{Oberfläche von einem Pellet}$$

1 g Pellets entspricht 442 Stück und besitzt eine Oberfläche von $22,01 \text{ cm}^2$

Oberflächen von Carbutamidmikrokapseln mit Polymethacrylat-überzügen:

M.K. mit	Lack- gewicht (g)	Gewicht von 100 MK (g)	$\bar{r}_1$ (mm)	$\bar{d}$ (mm)	Fläche von 1g MK (cm^2)
s_1	0,086	0,305	0,716	0,086	21,02
s_2	0,130	0,340	0,736	0,106	20,07
s_3	0,162	0,376	0,747	0,127	18,67

$\bar{d}$ = mittlere Schichtdicke der Lacküberzüge, errechnet aus 100 Mikrokapseln

$\bar{r}_1$ = mittlerer Radius errechnet aus 100 Mikrokapseln

Oberflächen von Carbutamidmikrokapseln mit Polymethacrylat-
überzügen enthaltend verschiedene Weichmacher in unterschied-
licher Konzentration

M.K.	Lack- gewicht (g)	Überzug- gewicht* (g)	Gewicht von 100 MK (g)	$\bar{r}_1$ (mm)	$\bar{d}$ (mm)	Fläche von 1g MK (cm ²)
15% Tri.	0,149	0,171	0,315	0,745	0,116	22,09
15% DBP	0,148	0,170	0,327	0,741	0,111	21,00
15% PÄG	0,150	0,172	0,339	0,742	0,113	20,90
30% PÄG	0,114	0,162	0,308	0,739	0,110	22,58
45% PÄG	0,085	0,154	0,306	0,737	0,106	22,76

*) Polymethacrylatmenge und der entsprechende Anteil an Weich-
machern

Oberfläche von Chloramphenicolmikrokapseln mit Polymethacrylatüberzügen enthaltend Polyäthylenglykol in verschiedenen Konzentrationen

MK mit	Lackgewicht (g)	Überzuggewicht (g)	Gewicht von 100 MK (g)	$\bar{r}_1$ (mm)	$\bar{d}$ (mm)	Fläche von 1 g MK (cm ²)
15% PÄG 1500	0,146	0,168	0,317	0,753	0,129	22,46
30% PÄG 1500	0,118	0,168	0,320	0,751	0,121	22,32
45% PÄG 1500	0,086	0,156	0,304	0,744	0,116	22,87

Oberflächen von Carbutamidmikrokapseln mit Polymethacrylatüberzügen enthaltend Polyäthylenglykol, NaCl und TiO₂ als Zuschläge

MK mit 15% PÄG und	Lackgewicht (g)	Überzuggewicht (g)	Gewicht von 100 MK (g)	$\bar{r}_1$ (mm)	$\bar{d}$ (mm)	Fläche von 1 g MK (cm ²)
20% TiO ₂	0,085	0,129	0,347	0,749	0,119	27,00
20% NaCl	0,066	0,093	0,313	0,728	0,098	21,23
36% NaCl	0,032	0,050	0,300	0,709	0,079	21,02

E- Zusammenfassung

Der Diffusionsvorgang von Wirkstoffen (Arzneistoffmodelle: Carbutamid und Chloramphenicol) durch Membranmaterialien unterliegt Gesetzmäßigkeiten, die sich für die Herstellung von Umhüllungspräparaten mit konstanter Abgaberate des Arzneistoffes praktisch anwenden lassen. Die Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Eine Steuerung der Diffusionsgeschwindigkeit sowohl undissoziierter als auch dissoziierter Arzneistoffe ist möglich, wenn in polare aber wasserunlösliche Membranen (Celluloseäther, quartäre Polymethacrylate) wasserlösliche Zuschläge (z.B. NaCl bzw. Polyäthylenglykol) oder Pigmente (z.B. TiO_2) eingebaut werden.
2. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Membranen bzw. Hüllmaterialien zeigen, daß Zuschläge, die vom Freigabemilieu rasch entfernt werden, die Membranen auflockern und Poren hinterlassen.
3. Diffusions-Zeitkurven von Carbutamid und Chloramphenicol durch solche Membranen verlaufen geradlinig im Sinne einer Reaktion nullter Ordnung. Entsprechend der Konzentration des ursprünglich eingearbeiteten Zuschlags steigt die Diffusionsgeschwindigkeit des Arzneistoffes an.
4. Die Diffusionsrate entspricht der Sättigungslöslichkeit der Arzneistoffe. Im Falle von Carbutamid ist sie von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig, d.h. am geringsten im undissoziierten Zustand bei pH 4,0, am größten bei pH 1,3 und 7,5. Bei nicht-ionischen Arzneistoffen mit pH-unabhängiger Sättigungskonzentration z.B. Chloramphenicol, ist die Diffusionsgeschwindigkeit im gesamten pH-Bereich konstant.
5. Zuschläge von Polyäthylenglykol > 30% können den Diffusionsvorgang stören. Dies trifft für die quartären Polymethacrylat-

membranen und anionische Arzneistoffe zu. In solchem Fall werden die Polymerketten auseinandergedrängt und dadurch die Zahl der zugängigen Stickstofffunktionen vergrößert; dies führt zu Wechselwirkungen, die vor allem bei $\text{pH} > 6,7$ deutlich werden.

6. Für die Arzneistoffliberation aus umhüllten Pellets gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für die Membrandiffusion: Konstante Freisetzungsraten lassen sich nur durch poröse Barrieren erzielen, wobei die Zuschlagsmengen die Permeabilität in steigendem Ausmaß erhöhen. Die etwas größeren Permeabilitätskonstanten der Arzneistoffe im Falle der Mikrokapseln sind durch die unterschiedlichen Herstellungsverfahren von Membranen und Überzügen bedingt.
7. Lipoid- bzw. lipoidähnliche Membranen ohne Zuschläge (quartäre Polymethacrylatmembranen) finden als Hüllmaterialien kaum Verwendung: dabei ist die Diffusion auf den Anteil an undissoziiertem Arzneistoff beschränkt und wird von seinem Verteilungsverhalten bestimmt.
8. Mit Matrixpräparaten (Arzneistoff in quartäre Polymethacrylate eingebettet) lassen sich keine über einen längeren Zeitraum konstanten Freisetzungsraten erzielen.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDEL-AZIZ S.A.M., ANDERSON W., J.Pharm.Pharmac. 28, 801 (1976)
2. AGREN A., NILSSON B., SJÖKVIST R., BRODIN A., Acta Pharm. Suecica 11, 523 (1974)
3. ANDERSON W., ARMSTRONG P., ABDEL-AZIZ S., J.Pharm. Pharmac. 25, Suppl. 137 P (1973)
4. ANDERSON W., ABDEL-AZIZ S., J.Pharm. Pharmac. 28, Suppl. 22 P (1976)
5. BAYER K., SOLIVA M., SPEISER P., Pharm. Ind. 34, 483 (1972)
6. BAYER K., SOLIVA M., SPEISER P., Pharm. Ind. 34, 677 (1972)
7. BELLIGNO A., ZANOTTI A., GIRLANDO M., OTTAVIANO G., Boll. Chim. Farmac. 111, 500 (1972)
8. BÜCHI J., PERLIA X., Arzneim.-Forsch. 10, 1016 (1960)
9. BÜCHI J., PERLIA X., Arzneim.-Forsch. 11, 62 (1961)
10. BURGER A., Pharm. Ind. 35, 626 (1973)
11. CHALABALA M., STARHA I., Pharmazie 25, 535 (1970)
12. CHIOU W.L., RIEGELMANN S., J.Pharm. Sci. 60, 1281 (1971)
13. COLETTA V., RUBIN H., J.Pharm. Sci. 53, 953 (1964)
14. CONTINI S., ATASOY K., Pharm. Ind. 28, 144 (1966)
15. DETERMANN H., LOTZ R., Pharm. Ind., 32, 469 (1970)
16. DIBBERN H.W., SCHOLZ G.H., Arzneim.-Forsch 19, 1140 (1969)
17. DONBROW M., FRIEDMAN M., J.Pharm. Pharmac. 27, 633 (1975)
18. DONBROW M., FRIEDMAN M., J.Pharm. Pharmac. 26, 148 (1974)
19. DONBROW M., FRIEDMAN M., J.Pharm. Sci. 64, 76 (1975)
20. DONBROW M., SAMOELOV Y., J.Pharm. Pharmac. 28, 21 P (1976)
21. ETTER J.C., Labo-Pharma 210, 63 (1972)
22. FARHADIEH B., BORODKIN S., BUDDENHAGEN J.D., J.Pharm. Sci. 60, 209 (1971)
23. FARHADIEH B., BORODKIN S., BUDDENHAGEN J.D., J.Pharm. Sci. 60, 212 (1971)
24. FEIGENBAUM L., LEFORT DES YLOUSES D., Labo-Pharma 198, 68 (1971)
25. FITES A., BANKER G.S., SMOLEN V.F., J.Pharm. Sci. 59, 610 (1970)
26. FRÖMMING K.H., VETTER G., Pharm. Ind. 37, 1051 (1975)
27. FÜRST W., FALK M., Pharmazie 25, 205 (1970)
28. FÜRST W., FALK M., Pharmazie 29, 590 (1974)

29. FÜRST W., FALK M., Pharmazie 30, 614 (1975)
30. FÜRST W., FALK M., Pharmazie 30, 775 (1975)
31. GARRET E., CHEMBURKAR P., J.Pharm. Sci. 57, 944 (1968)
32. GARRET E., CHEMBURKAR P., J.Pharm. Sci. 57, 949 (1968)
33. GARRET E., CHEMBURKAR P., J.Pharm. Sci. 57, 1401 (1968)
34. GUMMA A., HESS H., RAMSAY R.A., Pharm. Ind. 33, 291 (1971)
35. GURNY R., Pharma. Acta Helv. 51, 1 (1976)
36. HÄNSELNANN B., VOIGT R., Pharmazie 26, 57 (1971)
37. HAMLIN W.E., NORTHAM J.I., WAGNER J.G., J.Pharm. Sci. 54, 1651 (1965)
38. HAUL R., DÜMBGEN G., Chem. Ing. Techn. 32, 349 (1960)
39. HAUL R., DÜMBGEN G., Chem. Ing. Techn. 35, 586 (1963)
40. HEILMANN K., Therapeutische Systeme, Stuttgart 1977
41. HELLWEGE K.H., KNAPPE W., LOHE P., Kolloid-Zeitsch. 179 (1961)
42. HEPPT-BECKER I., SCHUNACK W., Arzneim.-Forsch. 26, 317 (1976)
43. HERCULES Fa.,- Handbuch über Äthylcellulose "Eigenschaften und Anwendung"
44. HERZOG K.A., SWARBRICK J., J.Pharm. Sci. 59, 1759 (1970)
45. HESS H., JANSEN H.J., Pharm. Acta Helv. 44, 581 (1969)
46. HIGUCHI T., J.Pharm. Sci. 52, 1145 (1963)
47. HIGUCHI T., J.Pharm. Sci. 56, 315 (1967)
48. HOGBEN A.M., SCHANKER L.S., TOCCO D.J., BRODIC B.B.
J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 540 (1957)
49. HÜTTENRAUCH R., Pharmazie 30, 3 (1975)
50. HÜTTENRAUCH R., SCHMEISS U., Pharmazie 30, 536 (1975)
51. HÜTTENRAUCH R., SCHMEISS U., Pharmazie 31, 471 (1976)
52. JOHNE R., SEVERIN D., Chem. Ing. Techn. 1, 57 (1965)
53. KEIPERT S., BECKER J., SCHULTZE H.H., VOIGT R., Pharmazie 28, 145 (1973)
54. KHALIL S.A., EL-GAMAL S.S., Pharmazie 28, 385 (1973)
55. KLAUS W., APV. Inf. 17, 107 (1971)
56. KREBS H.A., SPEAKMAN J.C., J. Chem. Soc. 59, 3 (1945)
57. KRÓWCZYŃSKI L., STOZÉK T., WITEK J., Pharmazie 28, 751 (1973)
58. KRÜGER-TIMER E., SCHLENDER B., SEYDELL J., Arzneim.-Forsch. 13, 894 (1963)
59. LAPPAS L., MCKEEHAN W., J.Pharm. Sci. 56, 1257 (1967)
60. LEHMANN K., Pharm. Ind. 29, 396 (1967)

61. LEHMANN K., Drugs made in Germany 11, 34 (1968)
62. LEHMANN K., Pharma Int. 3, 1 (1971)
63. LEHMANN K., APV - Inf. 18, 48 (1972)
64. LEHMANN K., DREHER D., Pharm. Ind. 31, 409 (1969)
65. LERK C.F., BOLINK W.J., ZUURMAN K., Pharm. Ind. 38, 561 (1976)
66. LEVY G., Americ. J.Pharmac. 135, 78 (1963)
67. LEVY G., MROSZCZAK E.J., J.Pharm. Sci. 57, 235 (1968)
68. LEVY G., ANELLO J.A., J.Pharm. Sci. 57, 101 (1968)
69. LIPPOLD B.C., "Einführung in die Biopharmazie" 1974
70. LIPPOLD B.C., LIPPOLD B.H., Pharm. Ind. 35, 729 (1973) 854 (1973)
71. LIPPOLD B.C., LIPPOLD B.H., Pharmazie 29, 534 (1974)
72. LIPPOLD B.C., SCHNEIDER G.F., Arzneimittel.-Forsch. (Drug. Res.)
25, 843 (1975)
73. LIPPOLD B.H., LIPPOLD B.C., Pharm. Ind. 36, 432 (1974)
74. LIPPOLD B.H., ULLMANN E., SGOLL G.B., Pharm. Ind. 37, 208 (1975)
75. LIPPOLD B.H., Pharm. Ind. 38, 1057 (1976)
76. LIPPOLD B.H., SCHNEIDER G.F., A.P.V. Informationsdienst 23,
89 (1977)
77. LIPPOLD B.H., im Druck
78. LIST P.H., Arzneiformenlehre, Wissen. Verlagsgesellsch. mbH,
Stuttgart
79. LOVERING E., BLACK D., J.Pharm. Sci. 62, 602 (1973)
80. LOVERING E., MC RAL K., J.Pharm. Sci. 62, 971 (1973)
81. LUU Si-Nang, CARLIER P.F., DELORT P., GAZZOLA J., LAFONT D.,
J.Pharm. Sci. 62, 452 (1973)
82. MARTIN A.N., SWARBRICK J., CAMARATA A., Physikalische Phar-
mazie, Stuttgart 1975
83. MASON N., THIES C., CICERO T.J., J.Pharm. Sci. 65, 847 (1976)
84. MERKLE H.P., SPEISER P., Pharm. Ind. 37, 555 (1975)
85. MERKLE H.P., SPEISER P., J.Pharm. Sci. 62, 1444 (1973)
86. MCKEEHAN W., LAPPAS L.C., J.Pharm. Sci. 53, 695,847 (1964)
87. MISRA A.L., HUNGER A., KEBERLE H., J.Pharm. Pharmac. 18,
531 (1966)
88. MÜLLER F.H., HELLMUTH E., Kolloid-Ztg. 117/1, 1 (1961)
89. MÜLLER F.H., HELLMUTH E., Kolloid-Ztg. 181/2, 97 (1962)
90. MÜNDEL K., Pharm. Acta Helv. 40, 65 (1965)
91. MÜNDEL K., Dtsch. Apoth. Ztg. 104, 797 (1964)

92. MÜNDEL K., Pharm. Acta Helv. 46, 513 (1971)
93. NASIM K., MEYER M.C., AUTIAN J., J.Pharm. Sci. 61, 1775 (1972)
94. NELSON E., J.Pharm. Sci. 46, 607 (1957)
95. NESSEL R.J., DE KAY H.G., BANKER G.S., J.Pharm. Sci. 53, 790 (1964)
96. NESSEL R.J., DE KAY H.G., BANKER G.S., J.Pharm. Sci. 53, 882 (1964)
97. NIXON J.R., WALKER S.E., J.Pharm. Pharmac. 23, 147 (1971)
98. PARKER J.W., PECK G., BANKER G.S., J. Pharm. Sci. 63, 119 (1974)
99. PAWLIK K., Dtsch. Apoth. Ztg. 104, 1555 (1964)
100. PICKARD J.F., REES J.E., ELWORTHY P.H., J.Pharm. Pharmac. 24, 139 (1972)
101. PICKARD J.F., ELWORTHY P.H., SUCKER, J.Pharm. Pharmac. 27, Suppl. 6 P (1975)
102. RAAFLAUB J., Experientia (Basel) 26, 457 (1970) zitiert aus Voigt R., Richter B., Pharmazie 29, 114 (1974)
103. RATH R., Staub-Reinhalt. Luft 31, 320 (1971)
104. RICHTER B., et al. Pharmazie 27, 589 (1972)
105. RICHTER B., VOIGT R., Pharmazie 29, 3-11 (1974)
106. RITSCHER W.A., Pharm. Ind. 33, 685 (1971)
107. RITSCHER W.A., "Angewandte Biopharmazie" 1973
108. ROTHGANG G., A.P.V. - Informationsdienst 17, 108 (1961)
109. ROTHGANG G., Pharm. Ind. 29, 869 (1967)
110. SCHANKER L.S., et al. J.Pharmacol. exp. Theor. 120, 528 (1957)
111. SCHANKER L.S., J.Pharmacol. 126, 283 (1959)
112. SARTORIUS Fa., Anleitung für Einsatz und Auswertung des Sartorius Resorptionsmodell nach Stricker
113. SCHWARTZ J.B., SIMONELLI A.P., HIGUCHI W.I., J.Pharm. Sci. 57, 274, 278 (1968)
114. SCIARRA J.J., GIDWANI R.N., J.Pharm. Sci. 61, 754 (1972)
115. SEAGER H., BAKER P., Britisch Patent 61304/70 (1971)
116. SIMOONS J.R.A., Pharm. Weekblad 98, 225 (1963)
117. SHAH B., NUTAN, SHETH B.B., J.Pharm. Sci. 61, 412 (1972)
118. SJÖGREN J., Dtsch. Apoth. Ztg. 107, 1264 (1967)
119. SJÖGREN J., Acta Pharm. Suec. 8, 153 (1971)
120. SPEISER P., Pharm. Acta Helv. 38, 257 (1963)

121. SPEISER P., Sci. Pharm. 37, 14 (1969)
122. SPEISER P., Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 942 (1970)
123. SPEISER P., Dtsch. Apoth. Ztg. 37, 1407 (1973)
124. STRICKER H., Pharm. Ind. 31, 794 (1969)
125. STRICKER H., Pharm. Ind. 35, 13 (1973)
126. STRÖHLEIN Fa., Handbuch für Messung von Oberflächengrößen
feinteiliger Stoffe
127. THOMA K., GRÖNING G., 20. Jahrestag der A.P.V., Oktober 1974
128. THURN U., SOLIVA M., SPEISER P., Pharm. Ind. 33, 218 (1971)
129. TOMASSINI L., et al Pharmazie 30, 779 (1975)
130. ULLMANN E., SOMMER F., Arch. Pharmazie 306, 17 (1972)
131. ULLMANN E., Mitt.Dtsch.Pharmaz. Ges., Pharmaz. Ges. DDR
37, 89 (1967)
132. ULLMANN E., Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 1240 (1975)
133. UYOKPEYI V., PADFIELD J.M., MEAKIN B.J., J.Pharm. Pharmac.
27, 8 P (1975)
134. VOGT W., Archiv für Exp. Path., Pharmac. 250, 210 (1965)
135. VOIGT R., RICHTER B., Pharmazie 29, 114 (1974)
136. VOIGT R., "Lehrbuch für Pharmaz. Technologie", Berlin 1975
137. WOLF G., LISKE T., MÖBUS W., Pharm. Ind. 30, 552 (1968)
138. ZATHURECKÝ et al Arzneimittel. Forsch. 19, 951 (1969)

LEBENS LAUF

- Gisela Bernadette Sgoll geboren am 30. August 1941 in Berlin.
1951 mit meinen Eltern nach Brasilien
ausgewandert.
- Schulbildung: September 1947 - Januar 1951, Besuch der
Volksschule in Berlin.
1951 - 1953, Volksschule in São Paulo,
Brasilien.
1953 - 1960, Sao José-Gymnasium in São
Paulo, Brasilien.
- Berufsausbildung: 1961 - 1962, Vorbereitug für die Aufnah-
meprüfung der Universität.
März 1963 - Dezember 1967, Pharmaziestu-
dium an der Universität von São Paulo.
- Staatsexamen: 6. Dezember 1967 in São Paulo, Brasilien.
13. Januar 1970, Erhalt der deutschen
Approbation vom Bayrischen Staatsministe-
rium des Inneren.
- Berufliche Tätigkeit: Januar 1968 - April 1970, SAGITTA-WERK,
München.
April 1970 - April 1973, ORGANON, München.
September 1973 - September 1974, wissen-
schaftliche Hilfskraft am INSTITUT FÜR
PHARMAZIE UND LEBENSMITTEL-CHEMIE der Uni-
versität München.
Seit September 1974, Verwalter einer wis-
sensschaftlichen Assistentenstelle am IN-
STITUT FÜR PHARMAZIE UND LEBENSMITTEL-
CHEMIE der Universität München.
- Wissenschaftliche Arbeit: Seit Mai 1973, unter Anleitung von Frau
Professor Dr. Elsa Ullmann am Institut für
Pharmazie und Lebensmittelchemie, Abtei-
ung Pharmazeutische Technologie.

